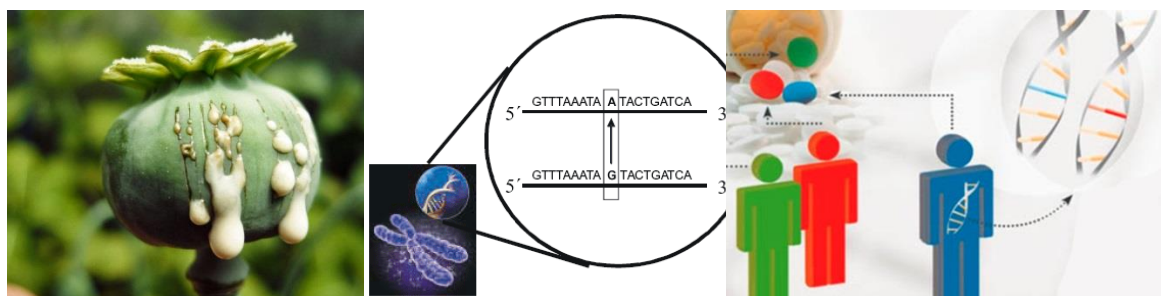


Área de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS
GENÉTICOS OPRM1 Y COMT CON LA
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
TRATAMIENTO CON OPIÁCEOS EN DOLOR
CRÓNICO**



José Manuel González Mesa

13 de Noviembre, 2015


Directora:

Inmaculada Bellido Estevez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: José Manuel González Mesa

 <http://orcid.org/0000-0003-0608-3970>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Inmaculada Bellido Estevez, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifican que:

D. José Manuel González Mesa ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “**Relación de los polimorfismos genéticos OPRM1 y COMT con la eficacia y seguridad del tratamiento con opiáceos en dolor crónico**”, y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión.

Lo que firmo en Málaga a 13 de Noviembre de 2015.

Profa. Dra. Inmaculada Bellido Estevez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Es imposible, en la mayoría de las ocasiones, atribuir un logro a una única persona,
por eso quiero dedicar este trabajo al grupo de personas que han hecho posible este
trabajo y a mi familia.**

“El arte de la vida es el arte de evitar el dolor”

Thomas Jefferson

AGRADECIMIENTOS

Merece una mención muy especial la persona que ha dirigido esta tesis, la Dra Inmaculada Bellido, sin su paciencia, dedicación e interés este trabajo no habría visto nunca la luz. Ha sabido marcar el camino a seguir en con un desarrollo ágil y dinámico. Trabajar con ella es una experiencia enriquecedora que espero poder repetir.

La presente tesis se basa en el estudio de un grupo muy especial, pacientes con dolor crónico de alta intensidad, a los que desde aquí quiero agradecer su solícita colaboración para esta y cualquier otra iniciativa generada en la Unidad del Dolor. Del mismo modo ha sido de gran ayuda la colaboración de AFIBROMA vehiculizada a través de su presidenta D^a María Jesús Romero.

Agradecer a Patricia Vergara de la fundación Fibmabis toda la información y ayuda recibida. Una pieza clave de este proyecto ha sido D Juan Carlos Zumaquero Miguel (ECAI de Genómica del IBIMA), su labor ha sido de gran eficiencia y relevancia.

La Unidad del Dolor se encuentra adscrita al servicio de Anestesiología y Reanimación quisiera reconocer la labor del Jefe de Servicio del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, DR J Cruz Mañas. Ha sabido crear desde una moderna gestión el ambiente propicio para que se desarrollen las vías de investigación clínica actuales.

Para realizar este trabajo ha sido necesario la colaboración del personal de CMA del Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Para Cristina Narbona y al resto del equipo de Enfermería mi más profundo agradecimiento especialmente a Gloria e Ignacio.

El equipo de la Unidad del Dolor ha jugado un papel fundamental colaborando en la recogida de casos merecen un agradecimiento muy especial María de los Angeles Nieto, Antonio Mañas y María del Carmen Calí y el personal facultativo M Rivera, M del Valle, E Otero y los residentes M^a J Rodríguez Capitán y Juanjo Escalona.

En resumen quisiera expresar que para realizar el presente trabajo ha sido necesaria la colaboración de un amplio grupo de profesionales, instituciones e infraestructuras públicas a los que dirijo mi más sincera gratitud.

A cada una de las personas que han participado de forma directa o indirecta en este proyecto, gracias.

José Manuel González Mesa

RESUMEN

En el momento actual, los opioides se han incorporado al tratamiento del dolor crónico no oncológico de intensidad moderada o grave. Sin embargo el uso de opioides no está exento de efectos adversos, especialmente gastrointestinales lo que limita de forma importante la adherencia al tratamiento. El conocimiento de la contribución relativa de marcadores farmacogenéticos y su influencia en la respuesta individual a opioides es un tema de gran actualidad. El análisis farmacogenético y la historia clínica tienen el potencial para determinar si se van a producir estos efectos. La farmacogenética relaciona la acción de un fármaco y la influencia de factores genéticos, mediante la asociación de una respuesta farmacológica.

El presente trabajo se centra en una población de personas afectadas por dolor crónico de características nociceptivas, mixtas o neuropáticas que han iniciado tratamiento con opioides en el último año, y valora la respuesta al tratamiento opioide (perfil de eficacia y seguridad) en virtud a las características genéticas individuales o polimorfismos de un único nucleótido (SNP). Nos hemos centrado en dos SNP muy relevantes en la percepción del dolor y la eficacia de los analgésicos opiáceos al poder ambos afectar a la sensibilidad al dolor de los pacientes. Uno afecta al gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) y otro afecta al gen de la catecol-oxy metil transferasa (COMT). El polimorfismo (SNP) A118G / dbSNP rs1799971 (G) se ha implicado en la funcionalidad del receptor opioide $\mu 1$ ($\mu 1$). Y el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) interviene en la actividad de la enzima COMT (catecol-oxy metil transferasa).

El polimorfismo de un único nucleótido (SNP) A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) ha constituido hasta el momento actual la variable farmacogenética de los receptores opioides $\mu 1$ más estudiada. En este caso el alelo ancestral A (existente en condiciones de normalidad) es sustituido por el alelo G. La aparición del alelo G en el exón 1 del receptor OPRM1, conocida también como A118G (N40D, o Asn40Asp), origina la sustitución de la asparagina (Asn) que normalmente aparece en el residuo 40 del aminoácido por ácido aspártico (Asp). El polimorfismo A118G, tiene una frecuencia del 11 al 17% en la población caucásica. En este polimorfismo, los portadores del alelo rs1799971 (G) se han relacionado con una mayor sensibilidad al dolor, la necesidad de mayores requerimientos de opioides para conseguir el efecto analgésico, un posible desarrollo de menos efectos adversos y una mayor predisposición al desarrollo de comportamientos compulsivos y desarrollo de dependencia al alcohol y opiáceos que los portadores de los dos alelos rs1799971 (A) ancestrales.

El polimorfismo SNP del gen de la enzima COMT de mayor relevancia está constituido por la variante SNP G472A / db SNP rs4680 (A) (conocido también como (polimorfismo Val158Met). En este caso el alelo ancestral G (existente en condiciones de normalidad) es sustituido por el alelo A. El alelo G, es la primera base del triplete GTG, codificante para el aminoácido valina (Val), mientras que el alelo A forma el triplete ATG que codifica para metionina (Met). Dado que el gen presenta procesamiento alternativo, el aminoácido correspondiente al codón del ARNm se sitúa en el residuo 108 (forma soluble S-COMT) o en el 158 (forma unida a membrana (MB-COMT) de la proteína. La aparición del alelo A, induce, por tanto, un cambio de Valina por Metionina en el codón 108 del receptor COMT. El polimorfismo G472A, tiene una frecuencia del 14% en la población caucásica. Este polimorfismo es de tipo funcional, estando tanto el alelo ancestral G como el alelo alternativo A en amplia distribución en casi todas las poblaciones en las que ha sido estudiado. La existencia del alelo A (Met) supone una menor tasa de actividad (al menos una reducción de 4 veces) junto a una mayor tasa de degradación para la enzima COMT respecto a la considerada actividad basal normal correspondiente al alelo ancestral G (Val). El polimorfismo A (Met) supone por tanto una menor capacidad para metabolizar monoaminas y, por tanto, niveles más elevados de dopamina, un menor umbral del dolor que

implica un incremento de la sensibilidad al dolor de 1,5 veces y una mayor vulnerabilidad al estrés que los portadores de los dos alelos rs4680 (G) ancestrales que al presentar una mayor actividad enzimática COMT, tiene niveles inferiores de dopamina, son menos sensibles al dolor (tienen un umbral al dolor más alto) y una mejor capacidad de recuperación del estrés. Nuestros objetivos fueron: Caracterizar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio. Determinar la influencia de los SNPs estudiados en la intensidad y afrontamiento del dolor, desarrollo de ansiedad, depresión y en la calidad de vida de los pacientes. Determinar si la presencia de los distintos fenotipos inducidos por ambos SNPs condiciona: El consumo de opiáceos y analgesia de rescate, La necesidad de rotación, El empleo de técnicas intervencionistas, La aparición de reacciones adversas. Y, en base a los datos obtenidos indicar el gen y cual o cuales alelos de estos genes se pueden considerar biomarcadores marcadores para el uso de estos fármacos con la eficacia y seguridad en los pacientes.

Para llevar a la práctica estos objetivos hemos desarrollado un estudio observacional retrospectivo (EPA-OD), no controlado, unicéntrico y no intervencionista en pacientes de la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Se incluyeron pacientes, que habían mantenido tratamiento con opioides, al menos durante un año tras superar periodo de adaptación inicial y que dieron su consentimiento informado para el uso de datos y realización de pruebas de estudio. Tras la inclusión en el estudio se recogieron todos los datos de la historia clínica de los pacientes, incluido todos los tratamientos analgésicos y no analgésicos consumidos. Se realizaron dos periodos de control a las 8 semanas y al año. En la primera visita y al año se valoró la intensidad de dolor, existencia de ansiedad/depresión y la calidad de vida de los pacientes mediante la escala EVA, Cuestionario Breve de Dolor (BIP), Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y EuroQol (EQ5D), respectivamente. En la visita anual se obtuvo una muestra de sangre para, junto a los datos de las analíticas de rutina de seguimiento de estos pacientes, determinar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio. Se determinaron la eficacia y seguridad de la analgesia utilizada y la necesidad de rotación de opiáceos en función del alelo expresado tanto en relación con el gen OPRM1 como COMT.

En el estudio han participado 189 pacientes con dolor crónico de origen oncológico y no oncológico, de $57,74 \pm 1,04$ años, un 61,4% mujeres, EVA medio a la entrada del paciente en el estudio de $6,47 \pm 0,1$.

En nuestra población, en relación con gen del receptor opioide μ 1 la mayoría de los pacientes, un 60,3%, es homocigota para los alelos ancestrales-naturales AA gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1). El 39,7% restante presenta un polimorfismo de un único nucleótido SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en este gen, de ellos, un 36,5% son heterocigóticos (AG) y solo un 3,2% son homocigóticos para el alelo mutado GG. Esto supone que la mayoría de nuestros pacientes presentará una sensibilidad esperable al dolor, requerimientos de opioides esperables para conseguir el efecto analgésico, y desarrollarán algunos efectos adversos al tener sus receptores opioide μ 1 funcionantes. Y, en relación con el gen de la COMT, la mayoría de los pacientes, un 64,5%, presenta el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT, de ellos, la mayor proporción de la población, un 49,7% es heterocigota AG y un 14,8% es homocigótica para los alelos mutados AA. Sólo un 35,4% de los pacientes presenta homocigosis para los alelos ancestrales-naturales GG del gen de la COMT. Esto supone que la mayoría de nuestros pacientes presentará menor capacidad para

metabolizar monoaminas y, por tanto, niveles más elevados de dopamina, un menor umbral del dolor y una baja activación del sistema de respuesta analgésica opioide que incrementará la sensibilidad al dolor y la necesidad de uso de analgésicos. Ninguno de los polimorfismos, ni gen del receptor opioide $\mu 1$, ni del gen de la COMT modificó la intensidad del dolor. La presencia de los alelos homocigóticos ancestrales-naturales AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) protege de la percepción del dolor y al reducir los problemas derivados de la percepción del dolor, permite conservar la movilidad, mejorar el autocuidado y reducir los problemas relacionados con la ansiedad de los pacientes, reduciendo la afectación de las actividades de la vida diaria. Por el contrario los pacientes portadores del polimorfismos hetero y homocigotos (AG y GG) del SNP del gen OPRM1 al ser más sensibles al dolor ven más afectada su vida diaria y presentan una peor evolución a este nivel. La presencia de los alelos homocigóticos ancestral-natural GG del gen COMT realizarían un efecto protector frente al efecto del dolor y sus consecuencias en estos pacientes frente a los portadores del polimorfismo (posiblemente en este caso, por la insensibilidad al dolor, que permitiría, al reducir los problemas derivados de la percepción del dolor, conservar la movilidad, la capacidad de realizar las actividades de la vida cotidiana y mejorar el autocuidado; y permiten una mejor respuesta a la medicación analgésica. Mientras que los portadores mutantes hetero y homocigotos (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) son más sensibles al dolor y al responder menos a los analgésicos experimentan menor grado de alivio con los tratamientos por lo que precisarían de un mayor grado de analgesia, presentan un mayor grado de interferencia en su vida y tiene menor capacidad de desarrollar su trabajo habitual y menor capacidad de disfrutar de la vida. En los pacientes portadores del alelo ancestral-natural GG del gen de la COMT la necesidad de usar analgesia de rescate, de técnicas intervencionistas y de la rotación de opiáceos fue menor que en los individuos hetero y homocigotos para el alelo polimórfico (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT. La presencia de los alelos homocigóticos ancestrales-naturales AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) protege de la aparición de alucinaciones. La presencia de los polimorfismos AG y GG del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) se asocia a la tendencia a desarrollar en menor proporción de vómitos. Se propone como biomarcador de falta de eficacia y mala evolución los polimorfismos hetero y homocigotos (AG y GG) del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1), y al polimorfismo hetero y homocigotos (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT. Y, como biomarcador de seguridad para la aparición de alucinaciones a la presencia de los alelos diferentes a los homocigóticos ancestrales-naturales AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1)

Índice

Introducción.	1
1. Dolor conceptos Generales.	4
1.1. Dolor Definición.	4
1.2. Clasificación Dolor	4
1.2.1. Dolor agudo	4
1.2.2. Dolor crónico	4
2. Neurobiología del dolor.	6
2.1. Transducción del estímulo nervioso	6
2.2. Transmisión del estímulo nervioso al Sistema Nervioso Central	6
3. Neuromodulación del Dolor	10
3.1. Sustrato morfológico y funcional	10
3.2. Neuroquímica de los centros moduladores	12
3.2.1. Tronco Cerebral	12
3.2.2. Modulación asta posterior médula espinal (APME)	13
3.3. Dolor crónico y sensibilización	13
3.3.1. Sensibilización periférica	13
3.3.2. Sensibilización central	14
4. Bases genéticas del dolor	15
4.1. Farmacogenética y Dolor	15
4.1.1. Conceptos básicos Farmacogenómica y Farmacogenética.	15
4.1.2. Polimorfismos	16
4.2. Modulación genética de la respuesta analgésica a opioides.	17
4.2.1. Modulación farmacodinámica. Receptores opioides	17
4.2.2. Polimorfismo OPRM1. SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G)	19
4.2.3. Modulación farmacocinética. Enzimas metabolizantes	19
4.2.4. Modulación farmacocinética. Transportadores de membrana	20
4.3. Modulación genética de la nocicepción.	20
4.3.1. El gen COMT, Polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A)	20
5. Marcadores farmacogenéticos estudiados y dolor	21
6. Hipótesis de trabajo	23
Objetivos	25
Material y métodos	29
1. Población de estudio	31
2. Criterios de inclusión, exclusión y finalización	31
3. Periodo de observación	32
4. Diseño del estudio y Protocolo de estudio	32
5. Desarrollo del estudio y variables	33
6. Genotipado de los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes de la muestra	36
7. Método estadístico	38
8. Anexos de Material y Métodos	39
Resultados y Discusión	55
1. Discusión general	57
1.2. SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT.	59
2. Análisis descriptivo de la población	62
2.1. Características de la Población	62
2.2. Edad, Género, Equilibrio Hardy-Weinberg y genotipos esperados en base a HapMap.	68
2.3. Características educacionales y laborales	70

2.4. Antecedentes personales de interés en toda la población en función del genotipo de los pacientes.	73
2.5. Análisis de los Síndromes Dolorosos Principales recogidos.	78
2.6. Análisis de la intensidad del dolor.	84
2.7. Tratamientos con Opioides y otros analgésicos en la muestra de pacientes estudiados.	114
2.8. Necesidades suplementarias de analgesia en la población estudiada en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.	120
2.9. Uso de técnicas invasivas en la población estudiada en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.	123
2.10. Necesidad de rotación de opioides en toda la población y en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.	125
2.11. Reacciones adversas detectadas en toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT de los pacientes.	127
2.12. Necesidad de demanda de atención urgente detectada en toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT de los pacientes	135
3. Limitaciones del estudio	137
4. Posibilidades de futuro	137
Conclusiones	139
Diccionario de siglas	145
Bibliografía	149
Publicaciones	157

INTRODUCCIÓN

Introducción

En la sociedad actual el dolor constituye un auténtico problema de Salud pública. El dolor crónico de intensidad moderada o severa afecta al 19 % de la población adulta europea, repercutiendo gravemente en el marco social y laboral comunitario. La calidad de vida de las personas afectadas sufre una disminución importante a la que aún, no hemos sabido dar respuesta, a pesar de disponer de un amplio arsenal de recursos terapéuticos (Breivik H., 2006).

El dolor es un síntoma altamente subjetivo. La percepción interpretada por algunos individuos como dolor, en ocasiones puede ser integrada por otros como poco molesta o no dolorosa. Incluso en un mismo individuo el dolor puede ser interpretado en función de la amenaza que supone individuo y el contexto en el que se presenta. Existe una gran variabilidad individual que impide que la solución se pueda ajustar a un patrón único de terapia.

Es imprescindible desarrollar estrategias que conduzcan al alivio del dolor en cada individuo con un alto grado de tolerabilidad y eficacia junto con un bajo perfil de efectos adversos.

Los opioides son los analgésicos más potentes disponibles y sin embargo, hasta hace unas décadas su empleo estaba limitado a dolor causado por cáncer. La opiofobia es una realidad, el temor a la depresión respiratoria, la adicción y dependencia limitaban el uso de estas sustancias. La O.M.S considera el alivio del dolor persistente, independientemente de su origen, como un derecho humano, estableciendo el consumo de opioides como un indicador de tratamiento adecuado. En este sentido desde 1986 con la publicación y desarrollo de la escalera analgésica por la O.M.S y posteriormente en 2002 con la concepción del ascensor analgésico (Torres L.M., 2002), tras extenderse la práctica clínica de evaluación y medición continua del dolor, comienza el desarrollo de estrategias racionales centradas en el abordaje de este problema (Meldrum M., 2006).

El tratamiento a largo plazo con opioides implica una selección apropiada de cada fármaco y una correcta dosificación y aunque la valoración clínica es imprescindible no podemos olvidar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada opioide concreto, del mismo modo que la variabilidad genética individual.

La experiencia dolorosa es un proceso de gran complejidad en la que se implican múltiples procesos bioquímicos además de otros de integración cortical no del todo bien conocidos. La variabilidad individual en la respuesta al estímulo doloroso es un hecho constatado que sugiere qué factores genéticos pueden estar implicados en la modulación de la respuesta a estímulos dolorosos (Armero P., 2004).

El presente trabajo trata de valorar en una población de personas afectadas por dolor crónico de características nociceptivas, mixtas o neuropáticas la respuesta al tratamiento opioide en virtud a características genéticas individuales (Walter C., 2013). Estudiamos un polimorfismo genético implicado en la funcionalidad del receptor opioide μ_1 , **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G)** y otro que interviene en la vía inhibitoria descendente noradrenérgica de la enzima catecol O metil tranferasa (COMT) el polimorfismo **SNP G472A / db SNP rs4680 (A)** (Kambur O., 2010).

1. Dolor Conceptos generales

1.1. Definición

El dolor se define como una experiencia emocional y sensorial compleja que se asocia a daño tisular presente o potencial (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor -1986). Está presente de forma transversal durante toda la vida del individuo, afecta la calidad de vida de las personas afectadas y su entorno. Implica un importante consumo de recursos sanitarios.

Dado el carácter multidimensional, la experiencia de dolor se ve afectada tanto por la interacción de factores cognitivos, afectivos y sensitivos, como por otros factores psicológicos y contextuales (Turk DC., 1996, González-Escalada L., 2006).

1.2. Clasificación

Desde un punto de vista funcional podemos clasificar al dolor en:

1.2.1. Dolor agudo.

El dolor agudo es el que aparece como consecuencia de una lesión traumática o un proceso que amenaza la vida. El dolor agudo es generalmente de corta duración (horas o, a veces, días) y se asocia a hiperactividad del sistema nervioso simpático, soliendo acompañarse de ansiedad. Suele ser temporal e intenso, y disminuye al cesar la causa que lo ha originado. Se asocia a hechos que han producido o generado daño en un tejido blando, una infección y/o una inflamación. Es preceptivo eliminar la causa y controlar la sensación dolorosa. Si el dolor agudo no se trata adecuadamente, en algunos casos puede degenerar en dolor crónico (Bonica JJ., 1990)

1.2.2. Dolor Crónico

El dolor crónico se puede dividir según su etiología en:

Dolor crónico no oncológico.

Persiste después de la lesión, sin naturaleza defensiva y carente de propiedades fisiológicas reparadoras.

Aparece en cualquier localización con duración superior a tres meses e intensidad moderada en las escalas de medida. Sin embargo el deterioro funcional y al merma en la calidad de vida son constantes.

El dolor crónico no oncológico presenta carácter contínuo o al menos con una persistencia mínima de cinco días a la semana. Se acompaña de ansiedad, depresión y trastornos del

sueño (Català E 2002; Breivik H,2013). Los resultados de la muestra española del estudio epidemiológico **Pain Europe** muestran las siguientes características:

- Predominio femenino (52%),
- un 22% considera el dolor como intenso y el 19% como insoportable.
- La fuente principal de dolor es osteomuscular, el 22% tardó entre 5 y 10 años en alcanzar un nivel de alivio adecuado y un 29% ha consultado a más de tres especialistas
- Solo un 1% de los encuestados estaba en tratamiento con opioides mayores.

Dolor oncológico.

La O.M.S lo define como un dolor crónico con características propias ya que el sufrimiento y la desesperanza condicionan la conducta dolorosa por el fuerte componente afectivo. Su prevalencia es del 50% en cualquier tipo de neoplásia con valores mayores del 70% en tumores de cabeza y cuello.

Dependiendo del origen etiopatológico del dolor se puede clasificar en nociceptivo y neuropático. Existe un dolor mixto que participa de ambas características.

Dolor nociceptivo :

Es el dolor fisiológico ante una agresión o traumatismo. Las vías del dolor están integras. Por tanto los descriptores verbales serán abundantes y señalarán la lesión. Es un dolor que responde bien a analgésicos habituales y opioides.

Ante un estímulo nociceptivo existen estructuras sensibles en la periferia son denominados nociceptores, para estímulos químicos, térmicos o de presión. Son terminaciones nerviosas libres que presentan una serie de proteínas que actúan como receptores de información y la conducen al SNC a través de fibras A δ y C. Los receptores son canales iónicos o receptores metabotrópicos, que generan cambio en la síntesis de proteínas intracitoplasmáticas.

El dolor nociceptivo puede dividirse, a su vez, en dos tipos (que constituirían una clasificación del dolor en función de su localización):

- Dolor somático: originado al estimularse los nociceptores por lesión de tejidos, y transmitido por el sistema nervioso periférico, y que aparece con el comienzo de un estímulo definido, estando vinculado al tiempo y al lugar de la zona dañada.
- Dolor visceral: es un dolor más profundo y mal localizado, siendo su transmisión por fibras vegetativas, preferentemente del sistema nervioso simpático.

Dolor neuropático

Ha sido definido por el NeuPSIG como el dolor que aparece como causa directa de una lesión que afecta al sistema somatosensorial. Puede afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico. Con frecuencia el paciente estará desconcertado pues las sensaciones percibidas de calor, parestesias, alodinia o hiperpatía son difíciles de verbalizar. Existe un modelo de dolor mixto que aúna componentes del dolor neuropático y del dolor nociceptivo (Pedrajas Navas, JM.,2008).

2. Neurobiología del dolor

La percepción del dolor es un fenómeno complejo resultado de un conjunto de sistemas en los que participan los siguientes mecanismos: la transducción del estímulo, la transmisión nerviosa hasta el sistema nervioso central o la modulación de la sensación dolorosa. En el dolor crónico también juega un importante papel los fenómenos de sensibilización central y periférica (Azkue J.J., 2008)

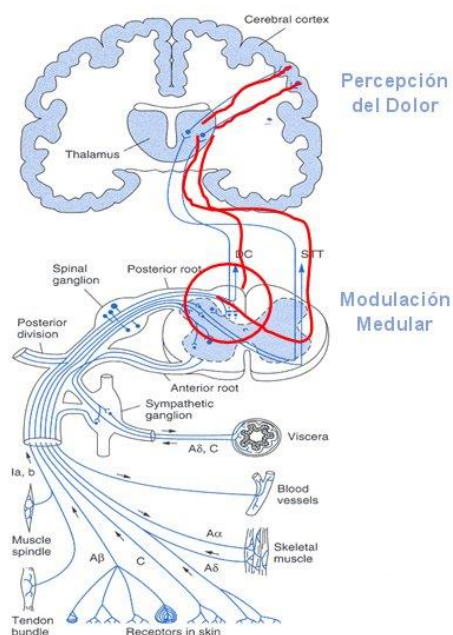
2.1. Transducción del estímulo nervioso

Las estructuras específicas a nivel periférico capaces de convertir estímulos nociceptivos en señales capaces de ser transmitidas por el sistema nervioso son denominadas nociceptores polimodales, para estímulos químicos, térmicos o de presión. Se describen receptores del tipo TPRV-1 (Receptor de potencial transitorio de tipo valinoide) y receptores sensoriales de la familia TRP (Transient Receptor Potential). Los receptores son canales iónicos o receptores metabotrópicos, que generan cambio en la síntesis de proteínas intracitoplasmáticas. Son terminaciones nerviosas libres que presentan una serie de proteínas que actúan como receptores de información y la proyectan hacia al SNC a través de fibras A δ y C.

2.2. Transmisión del estímulo nervioso al Sistema Nervioso Central

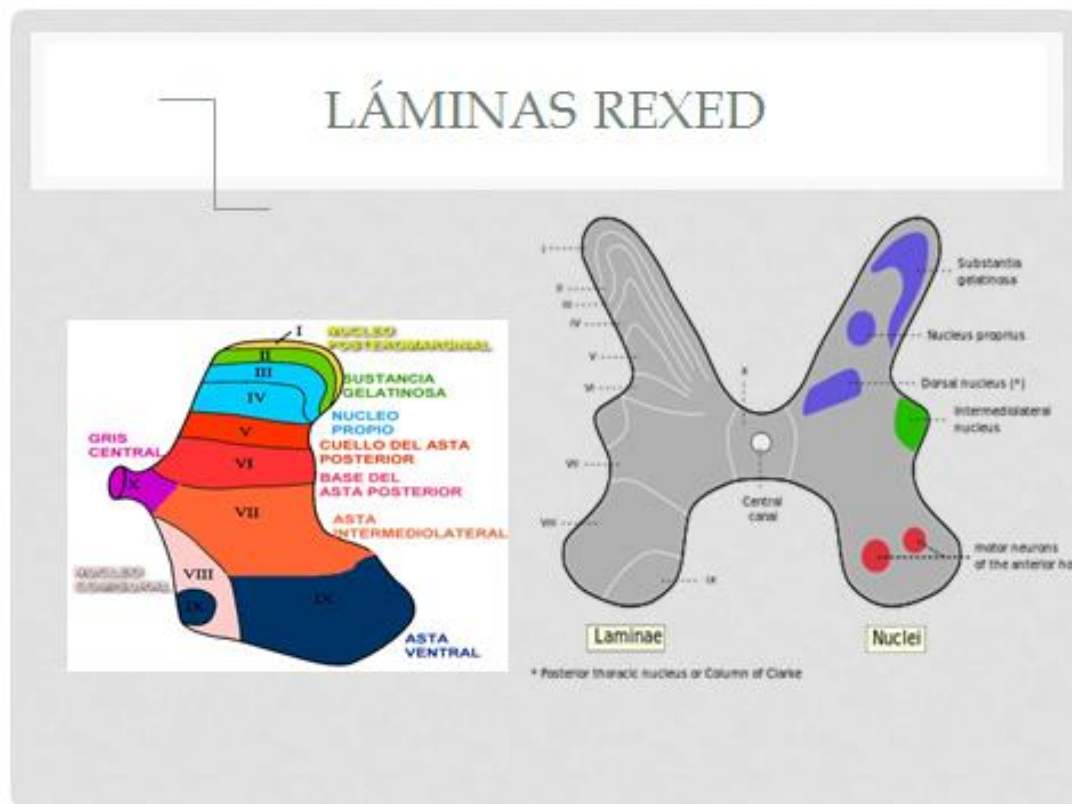
Estas fibras pertenecen a la primera neurona de la vía sensitiva cuyo cuerpo se encuentra en el ganglio de la raíz dorsal o en los ganglios sensoriales de los pares craneales V, VII, IX y X. Las fibras aferentes se diferencian en virtud del grosor de la capa de mielina que las recubre y condiciona la velocidad de conducción del estímulo. Las fibras C están constituidas por axones desmielinizados y responden a estímulos intensos de tipo químico y mecánico, las fibras A δ son fibras parcialmente mielinizadas que transmiten la información a mayor velocidad (5-30 m/s frente a los 0,5-2 m/s de C). Este es el mecanismo que subyace a la percepción bifásica del dolor agudo o fenómeno del segundo dolor.

Figura 1. Vías del dolor



<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave>

Figura 2. Láminas de Rexed



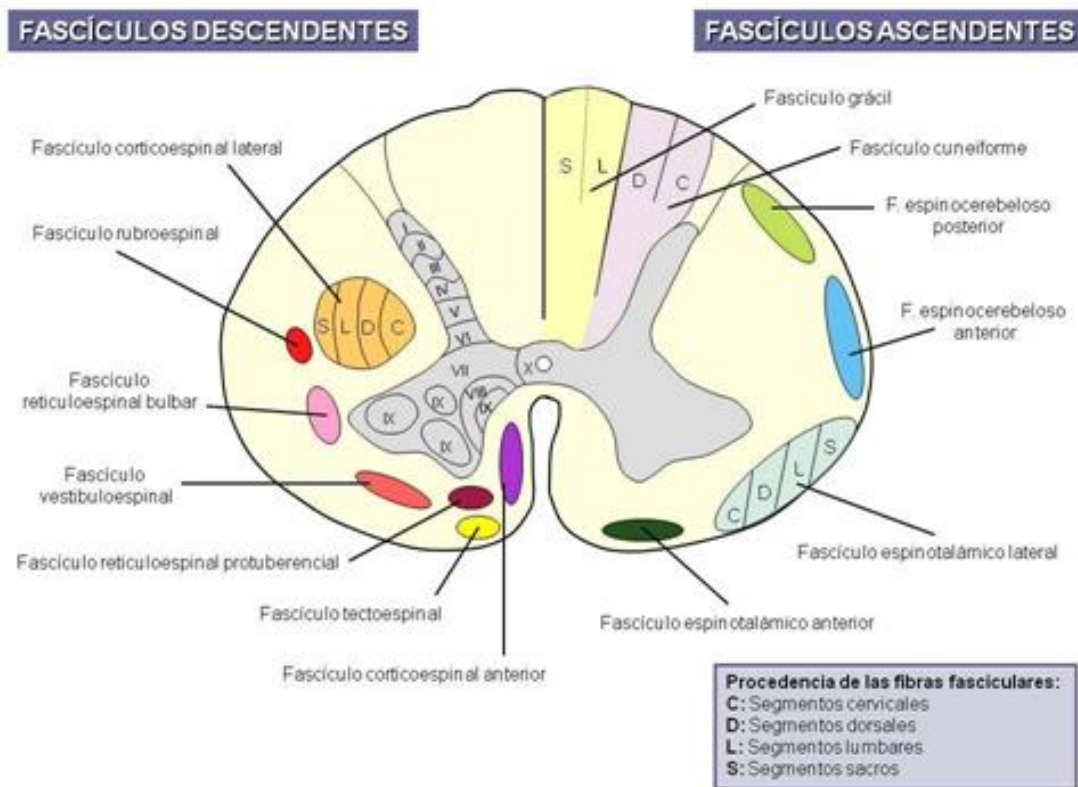
Tomada de Afifi K . Adel. Neuroanatomía funcional. Texto y atlas. 2ª Edición. Editorial Mac Graw Hill. Y Tomada de https://en.wikipedia.org/wiki/Rexed_laminae

La sustancia gris de la médula espinal está topográficamente dividida en X láminas , según los criterios de Rexed (1952) de la I a la VI se localizan el asta posterior. La mayoría de las fibras nociceptivas terminan en la denominada área marginal o zona más superficial del la lámina I, en la sustancia gelatinosa lámina II y lámina V. Las aferencias nociceptivas viscerales se integran en áreas más profundas como lámina X. La información táctil no dolorosa transmitida por las fibras Aβ se proyecta en láminas de la III a la V y la propioceptiva. Existen neuronas de amplia gama dinámica (WDR, por wide dynamic range) que responden de manera progresiva, primero a estímulos no nocivos de baja intensidad, que se convierten en nocivos cuando la intensidad aumenta. a las láminas VI, VII y IX.

Como hecho diferencial podemos decir que la información nociva está perfectamente delimitada y separada de la información inocua.

La vía ascendente está compuesta por los axones de las segundas neuronas. La información nociceptiva va canalizada por el sistema espinotalámico anterolateral el resto de la información se conduce a través de la columna dorsal.

Figura 3. Leucotopografía medular.



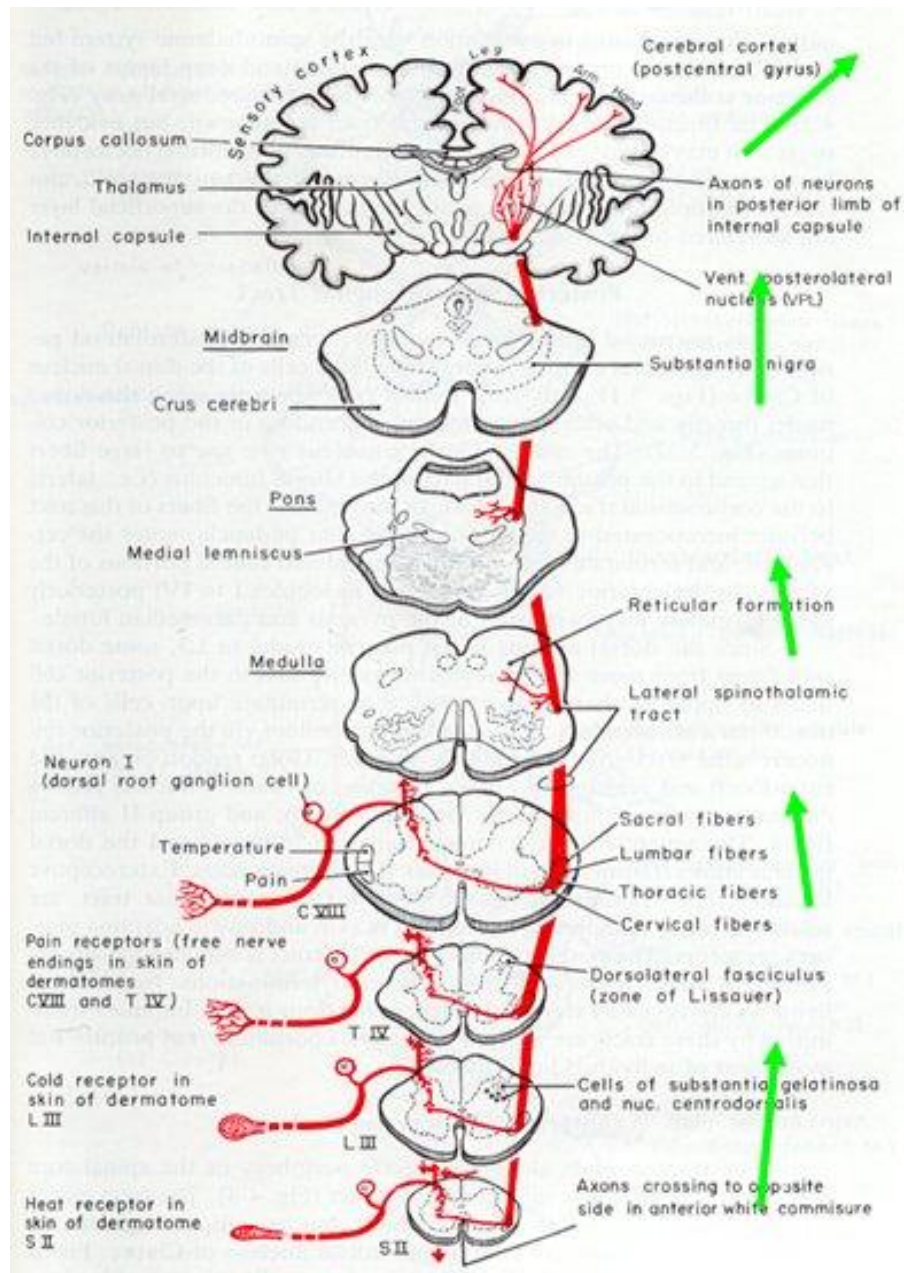
El sistema espinotalámico se diferencia en dos tractos el neoespinotalámico o lateral y el medial o paleoespinotalámico.

El neo espinotalámico está constituido por axones mielinizados de las segundas neuronas que se localizan fundamentalmente en la lámina I del asta dorsal, que tras alcanzar la sustancia blanca del lado contrario forma el funiculus lateral y proyectan en los núcleos talámicos ventroposterolateral (VPL) y en la parte medial del tálamo posterior. Aquí se realiza sinapsis con la tercera neurona del vía que proyecta el dolor y la temperatura a la corteza somatosensorial.

El sistema paleoespinotalámico está formado por los axones de las neuronas más profundas, láminas V y VII. Proyecta información a la sustancia gris periacueductual, formación reticular, bulbo, protuberancia y cerebro medio, hipotálamo y núcleos talámicos medial e intralaminar. La información transmitida por esta vía provoca respuestas reflejas que afectan de forma importante y amplía la percepción del dolor. Fenómenos como el aumento de ventilación, redistribución del flujo sanguíneo, alerta y efectos emocionales se deben a la activación de este sistema.

El sistema de la columna dorsal está formado por los axones de la segunda neurona de las láminas IV-VI y X que ascienden ipsilateralmente proyectan en los núcleos dorsales del bulbo, núcleos gracilis y cuneatus desde donde cruzan al lado contralateral y ascienden mediante el lemniscus interno hasta conectar con el núcleo VPL, este sistema juega un papel importante en el dolor visceral.

Figura 4. Vía ascendente. Haz espinotalámico



En la percepción del dolor se encuentran implicadas las siguientes áreas cerebrales: corteza somatosensorial, circunvolución cingulada anterior, ínsula, corteza prefrontal y parietal inferior, donde se encontraría el cuarto nivel en el procesamiento del dolor (Pedrajas Navas JM., y Molino González AM., 2009).

En las estructuras subcorticales y corticales del encéfalo se origina la percepción consciente del dolor, actividades subconscientes y respuestas neuromoduladoras efectoras (motoras), endocrinas y emocionales, iniciadas consciente o inconscientemente (Sosnowski, Lebran y Fodderie, 1992).

3. Neuromodulación del dolor

Head y Holmes en 1911 señalaron la existencia de influencias moduladoras en el dolor, señalando la existencia de un control córtico–talámico inhibitor. Hagbarth y Kerr en 1954 proporcionaron la primera evidencia directa de un control supraespinal y Carpenten 1965 demostraron un control descendente de las vías nociceptivas clásicas. Melzack y Wall en 1965 articularon la existencia de un sistema modulador específico del dolor con la “ Teoría de la puerta de entrada (Costigan M., 2000), (Cerveró F, Laird J., 2002).

3.1. Sustrato morfológico y funcional.

El sustrato anatómico de este sistema se encuentra en las estructuras mediales del tronco cerebral, desde el diencefalo medial hasta la región rostral y ventromedial del bulbo (Herbert H,1992). La sustancia gris periventricular(SGPV) que se prolonga al mesencéfalo como la sustancia gris periacueductal (SGPA); a nivel ponto mesencefálico tenemos el área dorsolateral del tegmento ponto–mesencefálico (ADLTPM) y en el bulbo tenemos la región rostral ventromedial del bulbo (RRVMB).

El locus coeruleus es la principal fuente de vías noradrenérgicas hacia la SGP. Por su parte, ésta también está conectada a aquellas estructuras de la RRVMB que dan origen al grueso de las fibras descendentes.

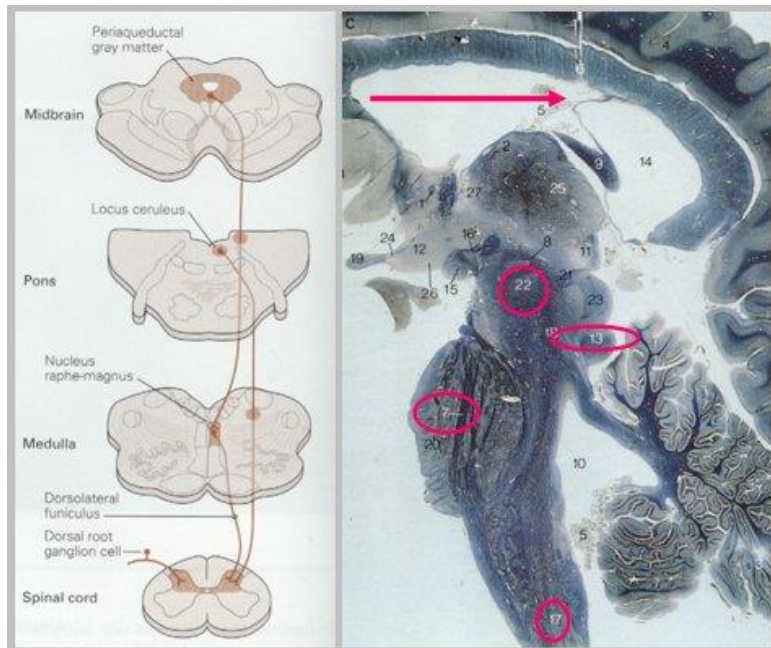
El ADLTPM constituye un área crítica del control modulador noradrenérgico del dolor en íntima relación con la SGPA y la RRVMB. La SGPA se proyecta a la RRVMB y de éste al núcleo espinal del trigémino en tronco cerebral y el asta posterior de médula espinal (APME).

Tanto la SGPA como el RRVMB reciben además colaterales de las vías nociceptivas ascendentes que discurren por el cordón anterior lateral de la médula.

La vía moduladora descendente se origina en la corteza cerebral del lóbulo frontal, en hipotálamo y estructuras del sistema límbico(núcleos acumbes y amígdala) proyecta a nivel mesencefálico a nivel de la sustancia gris periacuecutal, de donde se proyecta a la médula rostral o ventromedial, localizada en el bulbo raquídeo que comprende los núcleos del rafe magno y núcleos de la formación reticular (Azkue J.J., 2008).

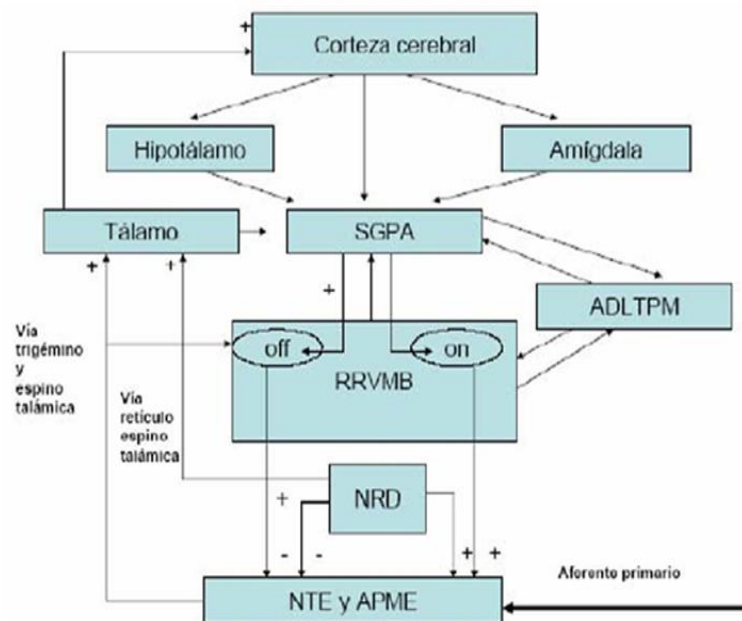
Desde aquí la transmisión nociceptiva puede sufrir una modulación excitadora o inhibitora.

Figura 5. Vía inhibitoria descendente.



Tomada de <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave>

Figura 6. Modulación Dolor.



Organización del sistema de modulación del dolor. (SGPA: sustancia gris periaqueductal. RRVMb: región rostral ventro lateral del bulbo. ADLTPM: Área dorso lateral del tegumento ponto-mesencéfalo. NRD: Núcleo reticular dorsal del bulbo. NTE: Núcleo trigeminal espinal. APME: Asta posterior de la médula).

Tomada de <http://www.catedradeldolor.com>

Se han descrito tres tipos de células en la RRVMB. Las neuronas "ON", "OFF" y neutras. Antes del reflejo nociceptivo se produce un incremento de descargas de células on, las células OFF están tónicamente activas y silencian sus descargas ante un estímulo nocivo, las células neutras no responden. Las técnicas de imagen como la RMN funcional o la tomografía de emisión de positrones han identificado las áreas cerebrales implicadas en el dolor y que codifican tanto el aspecto sensorial y discriminativo del dolor como la vertiente afectiva y cognitiva del mismo. En este momento podemos afirmar que el cortex prefrontal juega un papel importante en la inhibición del dolor. Las vías y subdivisiones cortico-corticales constituyen un sistema adicional y distinto a la vía inhibitoria descendente.

3.2. Neuroquímica de los centros moduladores.

3.2.1. Tronco Cerebral.

-Opioides endógenos

Existen cinco familias: las encefalinas (leucina-encefalina y metionina-encefalina), la β -endorfina, la dinorfina, la endomorfina (endomorfina I y endomorfina II) y la nociceptina/fnocistatina. Neuronas que contienen β -endorfina en la región ventro medial del hipotálamo se proyectan a la SGPA y han sido implicadas en la producción de analgesia inducida por el estrés.

Los circuitos locales están más estudiados en la RRVMB, en el que el opioide inhibe el sistema de neuronas "on" y excita el sistema de neuronas "off", lo que implica analgesia. Los opioides endógenos provocan: una hiperpolarización neuronal secundaria al incremento de la conductancia al K^+ y una reducción de la liberación del neurotransmisor secundario a la inhibición de la conductancia al calcio dependiente del voltaje, de tal manera, que para que un opioide excite a una neurona "OFF", debe de hacerlo de manera indirecta. El opioide actuará inhibiendo una interneurona inhibidora GABA, que activa por defecto a la neurona OFF.

- Colecistoquinina

La CCK y sustancias agonistas se unen a su receptor específico (receptor CCKB) con acciones celulares opuestas a las típicamente producidas por los opioides: disminución de la conductancia al K^+ e incremento de la liberación de GABA. La inyección de agonistas de la CCK en la región rostral ventromedial del bulbo (RRVMB) bloquea el efecto antinociceptivo de los opioides aplicados tanto a nivel sistémico como a nivel de la SGPA.

-Serotonina

Las neuronas serotoninérgicas comprenden el 20% del total de neuronas de la RRVMB donde la mayoría de ellas pertenecen al sistema de neuronas neutras, pueden recibir aferencias de los sistemas "on" y "off" y las condiciones en las que actúan es incierto.

-Acido Nicotínico

Los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nACh) en la RRVMB también contribuyen a modular el dolor. La inyección de agonistas nicotínicos en la RRVMB causa analgesia, debido

que los RnACh son predominantes en las neuronas serotoninérgicas ya que la inyección en la RRVMB de neurotoxinas selectiva antiserotonina reduce marcadamente el efecto antinociceptivo de los agonistas nicotínicos sistémicos, parece ser que las acciones moduladoras del dolor de los agonistas nicotínicos depende de las neuronas serotoninérgicas de la RRVMB.

3.2.2. Modulación asta posterior médula espinal (APME)

En las láminas superficiales del APME existen interneuronas que son activadas por las vías descendentes de la SGPA y RRVMB, liberando sustancias como el GABA, la glicina y la encefalina, lo que sugiere que la liberación de estos neurotransmisores desde las interneuronas del APME contribuyen al control descendente del dolor.

Existe asimismo, una modulación intracortical que influye sobre la integración del dolor, merced a estrechas relaciones entre las áreas I y II del córtex y entre la corteza y el sistema límbico. El alivio del dolor supone una recompensa mediada por el sistema dopaminérgico en el núcleo accumbens (NAC) que constituye una parte de la vía mesolímbica de recompensa. El mecanismo exacto de funcionamiento de esta vía para el alivio del dolor no se conoce en este momento, aunque estaría el sistema opioide endógeno de la corteza cingular anterior.

Los sistemas opioides y monoaminérgicos son mecanismos relevantes en el procesamiento del dolor (Costigan M,2000) (Pasternak GW,2008).

Actualmente sabemos que el sistema opioide inhibe el dolor a través de la vía ascendente, modula el dolor a nivel supra-espinal siendo especialmente importante en la modulación del dolor agudo. El sistema monoaminérgico participa de forma importante a través de la noradrenalina (NA) en la inhibición descendente y que la serotonina o 5-HT inhibe o facilita el dolor. Este sistema es importante en la modulación en la modulación del dolor crónico.

3.3. Dolor crónico y sensibilización.

En una situación de dolor crónico, nociceptivo o neuropático, la periferia sigue mandando información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula.

3.3.1. Sensibilización Periférica.

Entonces la propia neurona envía, desde su soma, vesículas que liberan tanto sustancia P como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estas dos sustancias, una vez liberadas en la periferia, se unen a receptores localizados en distintas células relacionadas con el proceso inflamatorio, como son neutrófilos, mastocitos y basófilos. Esta unión causa la liberación de una serie de sustancias proinflamatorias (citocinas, bradicinina, histamina). Además, se favorece la síntesis de otras, como las ciclooxigenasas (COX), que a su vez promueven la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides. También se liberan factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF). Los neutrófilos pueden liberar pequeñas cantidades de opioides endógenos en un intento de modular la respuesta nociceptiva que se produce en la periferia. Estos hechos conducen a cambios de pH, liberación de ATP de las células lesionadas, síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), lo que induce la amplificación de la señal hacia la médula espinal y los centros superiores.

La liberación de sustancias algógenas en un tejido dañado y su difusión por el tejido explica que un dolor pueda persistir largo tiempo después de que haya desaparecido el estímulo nocivo y que el dolor pueda extenderse a zonas adyacentes sanas .

3.3.2. Sensibilización central

La estimulación repetitiva de fibras C origina un aumento del tamaño de los campos receptivos y de la respuesta de las neuronas nociceptivas espinales a los estímulos adecuados. Este fenómeno, denominado "wind-up" está mediado por la liberación de glutamato y sustancia P (SP)

El glutamato glutamato se une a unos receptores específicos, los receptores NMDA, y solo si el estímulo es mantenido, al receptor metabotrópico del glutamato, que no se expresan en situaciones de dolor agudo (Neira F, 2004). Este hecho provocará la despolarización la neurona postsináptica y genera una serie de cambios intracelulares, con expresión de oncogenes, síntesis de proteínas, activación enzimática (proteincinasas, COX, etc.), que amplifica señal nociceptiva.

Las vías aferentes primarias también liberan sustancia P (que sólo se libera en dolores crónicos), que se une a unos receptores específicos, que son los receptores para neurocininas, o receptores NK (NK1 para la sustancia P) (Goicoechea, C, 2006).

Entre otros fenómenos adaptativos que se producen en la neurona postsináptica, está el incremento de la síntesis de COX y NO . Ambas sustancias son capaces de difundir hacia la neurona presináptica, donde producen un incremento de la señal, el NO activando la liberación de la sustancia P y las COX favoreciendo la síntesis de prostaglandina (PG) E2, que es una importante sustancia algógena.

En situaciones de dolor crónico se produce además una reorganización de la estructura neuronal: aparecen ramificaciones de colaterales axónicas que aumentan la cantidad de señal nociceptiva aferente (lo que aumenta la liberación de glutamato al espacio intersináptico). Por otro lado, se ha descrito una pérdida de eficacia de la inhibición producida por las vías descendentes, con disminución de la liberación de opioides endógenos, e incluso degeneración celular de dichas neuronas descendentes, lo que de forma indirecta aumenta también la señal nociceptiva que se envía a los centros superiores (Ahmad A.H ., 2014), (Monaco A., 2015).

Todos estos cambios amplifican de forma muy importante y mantenida la señal nociceptiva que se produce en el asta dorsal de la médula, y es lo que denominamos sensibilización central. La principal manifestación clínica de la sensibilización nerviosa es los fenómenos de hiperalgesia y alodinia, es decir una respuesta exagerada tanto a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) como a estímulos que en condiciones normales no desencadenarían ninguna respuesta dolorosa (alodinia) (Hemington K.S., 2015).

4. Bases genéticas del dolor

La variabilidad individual de respuesta a los tratamientos farmacológicos está íntimamente relacionado con la dotación genética de cada individuo (Haplotipo). Estos factores influirán tanto en los factores farmacocinéticos que determinan la concentración del fármaco en el lugar de acción como en los factores farmacodinámicos (acción específica del fármaco) y en la aparición de reacciones adversas. Los efectos sinérgicos o antagónicos de los polimorfismos que posee un individuo, son los responsables de que parte de la población responda de forma diferente a fármacos analgésicos, como los opioides (Armero P., 2004).

Sin embargo en el terreno del dolor es difícil encontrar patrones comunes que puedan ser considerados como guías de tratamiento. Esto se debe a los diversos mecanismos implicados en la nocicepción, la naturaleza multigenética del dolor y de la pobre estandarización de los tests genéticos.

Los factores genéticos participan en la percepción dolorosa.

Existen dos aproximaciones experimentales para estudiar la implicación del genotipo en la respuesta al estímulo doloroso, los estudios de ligamiento y los estudios de asociación. En los estudios de ligamiento se analizan los patrones de herencia de cada uno de los genes seleccionados mientras que en los estudios de asociación se comparan las frecuencias alélicas de los genes candidatos en poblaciones con diferentes fenotipos. En los últimos años se han descrito un importante número de variaciones de un nucleótido (SNP) o polimorfismos. (27) Hasta el momento los estudios de ligamiento han permitido asociar mutaciones en el gen TRKA con el síndrome de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA) y el gen CACNL1A4 a la migraña hemipléjica familiar (FHM).

4.1. Farmacogenética y Dolor

4.1.1. Conceptos básicos Farmacogenómica y Farmacogenética

La farmacogenética es la ciencia que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos, mientras la farmacogenómica estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento.

Según la definición establecida en consenso por las Agencias Europea (EMA), Americana (FDA) y japonesa del medicamento, la Farmacogenómica (PGx) es la disciplina que se ocupa del estudio de las variaciones en características del ADN y ARN para desarrollar nuevas vías de tratamiento. La Farmacogenética (PGt) es una rama de la PGx que se ocupa de explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos en relación con variaciones en la secuencia en el DNA de cada individuo.

En los últimos años han cobrado un creciente interés por el avance en las técnicas de secuenciación y estudio del genoma, así por el constante interés en mejorar la eficacia y seguridad de los fármacos (Argoff C, 2010) (Gonçalves L, 2014).

4.1.2. Polimorfismos

Un polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polymorphism) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) de una secuencia del genoma, aunque se pueden considerar como SNP también cambios de unos pocos nucleótidos y pequeñas inserciones y deleciones (indels), siendo entonces más adecuado el término Polimorfismo de nucleótido simple. Una de estas variaciones debe darse al menos en un 1% de la población para ser considerada como un SNP. Si no se llega al 1% no se considera SNP y sí una mutación puntual. Los SNP que se localicen en una secuencia codificante pueden modificar o no la cadena de aminoácidos que producen y en este caso se denominarán SNP no-sinónimos en caso de no estar en esta región son denominados SNP sinónimos (o mutaciones silenciosas). Los SNP que se encuentren en regiones no codificantes pueden tener consecuencias en el proceso de traducción, sobre todo en procesos como el splicing, la unión de factores de transcripción o modificar la secuencia de ARN no codificante.

Los SNP constituyen variaciones en la secuencia del ADN que se repiten en más del 1% de la población, y no son patológicas. Genes polimórficos, dan lugar a proteínas polimórficas, como las del grupo sanguíneo ABO. Las variantes alélicas por polimorfismos son indicadas por un asterisco seguido de un número (ej. CYP2D6*1). Normalmente la nominación con *1 es indicativa del alelo tipo puro (wild type) del gen. Se debe diferenciar el polimorfismo de las mutaciones espontáneas que se dan en una frecuencia mucho menor, entre 1×10^{-6} y 1×10^{-8} .

La denominación de los SNP mayormente aceptada consiste en escribir el SNP con un prefijo seguido de un punto y de un signo "mayor que" separando la versión ancestral del nucleótido o aminoácido mutado; por ejemplo, c.76A>T. De todos modos, en la mayoría de los casos cuando se hace referencia a un SNP es sobre la base de su número rs de la base de datos dbSNP rs number.

Los SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) son los polimorfismos en que el cambio sólo afecta a un único nucleótido. Son las variaciones más frecuentes, representan sobre el 90% de todas las variaciones del genoma humano. Se ha estimado una frecuencia de 1 SNP por cada 1.250 pares de bases, lo que supone aproximadamente 1 millón de SNPs que se encuentran en el genoma.

Existen bases de datos bioinformáticas de SNPs al igual que la hay de genes o proteínas. Las más importantes son la dbSNP: base de datos global de todos los SNPs. Está contenida en NCBI (del inglés, National Center for Biotechnology Information) y HapMap: mapa de SNPs marcadores, también conocidos como tagging-SNPs.

En su mayoría no son responsables de enfermedades, y como se heredan se usan en genética como marcadores. Son de gran utilidad en los estudios de asociación de genes de enfermedades y de la respuesta a fármacos.

(https://es.wikipedia.org/wiki/Polimorfismo_de_nucle%C3%B3tido_simple)

4.2. Modulación genética de la respuesta analgésica a opioides

La farmacogenética en un futuro próximo constituirá una herramienta fundamental en el tratamiento farmacológico. De hecho hacia el año 2020 la guía o consulta genética estará integrada en la toma de decisiones terapéuticas (Johnson JA.,2013).

La variabilidad genética desempeña un importante papel expresada como SNP, que afectan genes que codifican al receptor opioide o enzimas que intervienen en la ruta metabólica de estas sustancias (Zaki P.A.,1996).

Los opioides alcanzan su lugar de acción cruzando la barrera hematoencefálica(BBB) y activando el receptor mu codificado por el gen OPRM1. El paso de la BBB está regulado por transportadores como la P-glicoproteína codificada por el gen ABCB1.El receptor inhibe la transmisión del dolor a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción con otros sistemas como el catecolaminérgico, donde la catecol-O-metil transferasa, regulada por el gen COMT, desempeña un papel fundamental en su metabolismo. Los opioides se metabolizan en el hígado por la vía del Citocromo P(CYP) .Son reacciones de Fase I a través de CYP3A4 y CYP2D6 o de conjugación o fase II a través de las UDP-glucuronosiltransferasas.

Se puede afirmar que la modulación genética va a depender de los polimorfismos presentes en áreas de influencia farmacodinámica y farmacocinética.

4.2.1. Modulación farmacodinámica. Receptores opioides

Los receptores son el punto de acción o Target de los opioides, siendo por tanto fundamental obtener los genes para cada tipo de receptor existente. Se ha descrito la existencia de tres genes que codifican proteínas de 398, 372 y 380 aminoácidos que corresponden a los receptores μ , δ y κ (Simonin F., 1995), (Zaki PA,1996). Existe un único gen para cada receptor.

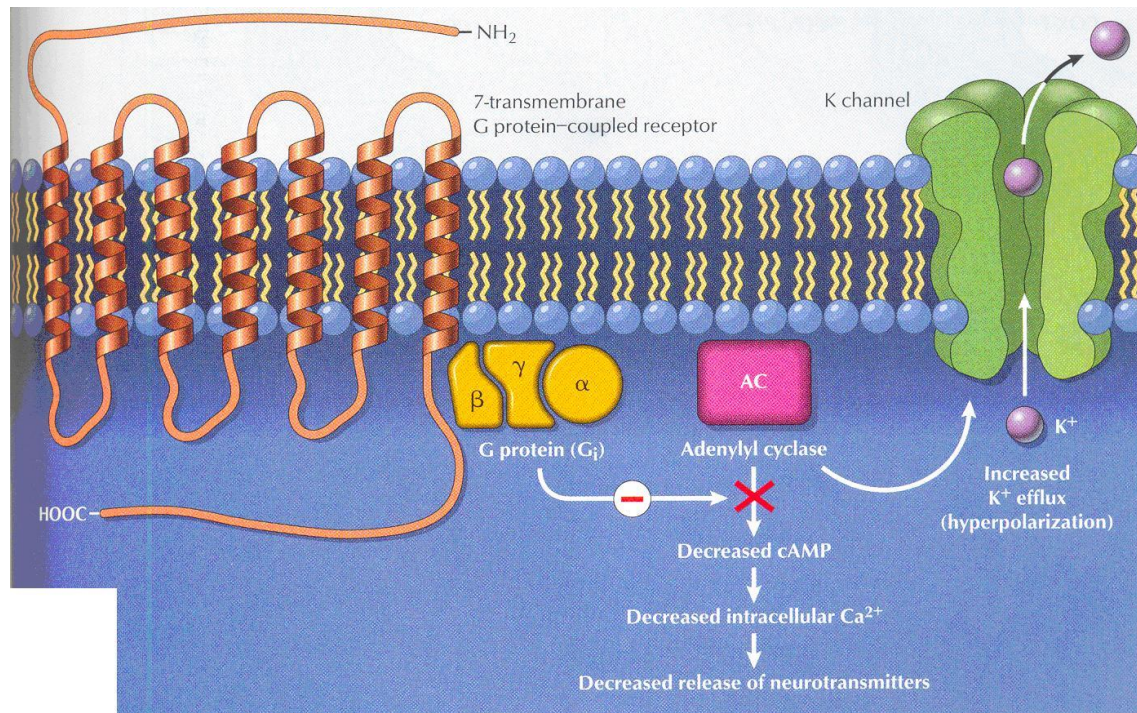
El gen que codifica el receptor μ se localiza en el cromosoma 6 zona q24-25,exon1. El gen que codifica al receptor δ también existe como única copia en el cromosoma 1 región p34.3-36.1 del genoma humano humano (31) y el correspondiente al κ se ha descrito en el cromosoma 8 región q11-12 (Al-Hasani R ., 2011).

Los receptores opiodes pertenecen a los receptores transmembrana asociados a la proteína G(GPCRs). Los receptores unidos a proteínas G muestran una estructura común con 7 dominios transmembrana, con el extremo amino terminal en el exterior y el carboxilo en el interior de la célula. Las zonas variables específicas de los distintos receptores suelen localizarse en extremo amino terminal que es el que se encarga del reconocimiento del ligando. También existen zonas variables en el extremo carboxilo terminal y en los loops intracelulares que conectan los segmentos transmembrana.

Los GPCRs se acoplan, a través de las proteínas G, a varios enzimas intracelulares, canales iónicos y transportadores (Birnbaumer L., 1990). Estas proteínas son heterotrímeros de subunidades denominadas α , β , y γ . En reposo, las proteínas G se encuentran acopladas a receptores no activados por agonistas y la subunidad G α lleva una molécula de GDP.

Tras, la unión del agonista al receptor, la subunidad α , que posee actividad GTPásica, libera GDP y une GTP, en presencia de Mg^{2+} , lo que origina su disociación del dímero $G\beta\gamma$ y la regulación, por parte de la $G\alpha$ -GTP y $G\beta\gamma$, de uno o más de los enzimas transductores de señal y canales iónicos. La $G\alpha$ -GTP, al metabolizar el GTP en GDP, cesa la activación del efector correspondiente, volviendo a agruparse con las $G\beta\gamma$ para constituir la proteína G capaz de acoplarse en un nuevo ciclo al receptor (Figura 5).

Figura 5. Receptores acoplados a la proteína G



Tomada de Gillen, C., M. Haurand, D. J. Kobelt, and S. Wnendt, 2000, "Affinity, potency and efficacy of tramadol

Las proteínas G son piezas claves para la duración y amplificación de la señal, pues presentan cinéticas de inactivación particulares y su actividad puede ser regulada por otras proteínas, como las RGS (Regulator of G-protein Signaling) que constituyen una familia de gran diversidad funcional, ligadas directamente a la inactivación de las subunidades $G\alpha$, al acelerar la función GTPásica de estas proteínas. En otros casos, la regulación es a nivel de los dímeros $G\beta\gamma$.

Las acciones celulares de la activación del receptor opioide son globalmente inhibitorias. En la neurona presináptica antes de la activación del receptor los canales iónicos para el calcio están abiertos y los canales de K están cerrados. Tras la activación estos hechos se invierten condicionando la hiperpolarización celular que por una parte hace a la neurona presináptica menos excitable y por otra disminuirá la liberación de neurotransmisores excitadores a la hendidura sináptica.

La subunidad α tras su activación se inhibirá a la adenilato ciclasa disminuyendo el AMPc intracelular, lo que lleva a una menor fosforilación de proteínas por cinasas y de su unión a la arrestina que puede internalizar el receptor, disminuyendo el número de receptores en la membrana.

4.2.2. Polimorfismos OPRM1. SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G)

Hay varias isoformas del receptor μ a nivel protéico por alternancia del splicing del rna mensajero generado por el gen OPRM1, o por la existencia de un polimorfismo concreto de un solo nucleótido.

El polimorfismo de un único nucleótido (SNP) A118G/rs179971 en el gen del receptor opioide μ ha constituido hasta el momento actual la variable farmacogenética que implica al receptor μ más estudiada. Este SNP se localiza en el exón 1 del gen y consiste en la sustitución de una adenina (A) por una guanina (G) lo que una vez transcrito se convierte en el receptor opioide en la sustitución de asparagina (N) por ácido aspártico (D) en la posición 40 de la proteína (N40D) con la consiguiente pérdida de N-glicosilación en la zona extracelular del receptor. El alelo (118G) tiene una frecuencia del 11 al 17% en la población caucásica.

En la especie humana el polimorfismo más frecuente es la sustitución de la adenina en la posición 118 por guanina (A118G). Este SNP condiciona la sustitución asparagina por aspartato en la posición 40, que se localiza en el exon 1 localizado en región extracelular antes del primer lazo transmembrana. El receptor μ así codificado se denomina microreceptor opioide N40D (Mura E, 2013).

A nivel molecular se han descrito diferencia de afinidad, potencia, y de los efectos derivados de la activación de la cascada intracelular disparada por la activación del receptor μ opioide.

Debido a la localización extracelular de la sustitución N40D, presumiblemente deben existir diferencias en la unión de agonistas al receptor y en la eficacia concreta de cada sustancia. De hecho ligandos como la beta endorfina tiene tres veces más afinidad por este subtipo de receptor. Sin embargo para otros opioides como encefalina, dinorfinas y DAMGO la afinidad se mantiene constante.

Existen otros polimorfismos menos frecuentes en los receptores κ y δ de significado aun incierto. El SNP 36G>T (dbSNP105051660, Pro12Pro) en el exon 2 se asocia con abuso de sustancias y el SNP 80T>G (dbSNP rs 1042114; Cys por Phe en el codon 27) disminuye la sensibilidad al dolor por calor.

4.2.3. Modulación farmacocinética. Enzimas metabolizantes

El mecanismo fundamental de metabolismo opioide es la oxidación y conjugación con glucurónido. La desmetilación mediante el sistema enzimático P 450, 2D6 es relevante sobre todo en el metabolismo de tramadol, tapentadol, codeína y dextrometorfano. Entre el 5-10% de los caucásicos poseen variantes en el gen CYP2D6 que implica una disminución de aclaramiento de fármacos. Las personas homocigotas para esa variante deben ser considerados metabolizadores lentos, si solo poseen un alelo serían metabolizadores intermedios y si poseen múltiples copias del alelo funcional son metabolizadores ultrarrápidos.

Los polimorfismos del gen UGT2B7, que afecta la glucuronooconjugación, también provocan cambios en la concentración plasmática de opioides. La presencia del alelo T en posición 802 induce una glucuronización 10 veces mayor para la buprenorfina que el alelo salvaje. Existen al menos dos variantes alélicas (UGT2B7-840G y 79) que reducen sustancialmente la glucuronización de la morfina con acumulación de sus metabolitos.

4.2.4. Modulación farmacocinética. Transportadores de membrana

El gen ABCB1 posee más de 50SNP, el más estudiado es el C3435T que interfiere con la expresión y función de la glicoproteína P, lo que supone un aumento de concentración de opioide en el SNC y unas menores necesidades analgésicas.

4.3. Modulación genética de la nocicepción

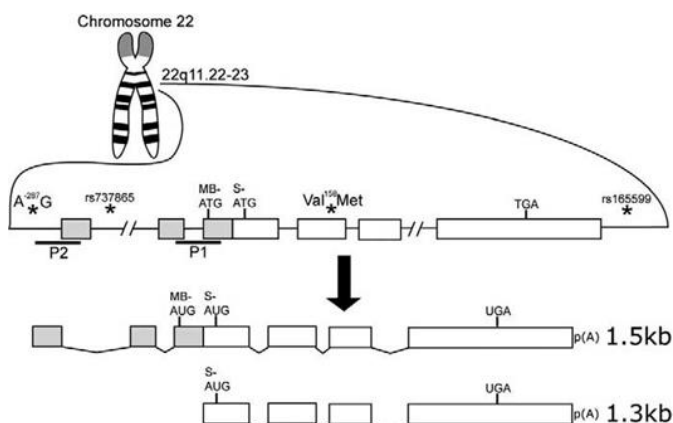
Los mecanismos genéticos implicados en la nocicepción son de gran complejidad se imbrican diversas vías y multitud de sustancias pueden modular la percepción del dolor, produciendo cambios en la expresión de receptores por cambios transcripcionales como en el caso de receptores valinoides o en los canales de Na específicos de neuronas sensoriales, la expresión de sustancia P y factores neurotróficos.

La intensidad del dolor dependerá de la vía nociceptiva activada dando lugar a su atenuación (OPRM1, TRPV1, Guanosín clorhidrolasa) o a su aumento como la amida hidrolasa del ácido graso, COMT o receptores adrenérgicos. Entre ellos destaca especialmente por su frecuencia y repercusión clínica los polimorfismos que afectan los genes reguladores de la COMT que modula la transmisión neuronal dopaminérgica, adrenérgica y noradrenérgica (Peiró A M., 2010).

4.3.1. El gen COMT, Polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A)

El gen COMT se localiza en la región 11.2 del brazo largo del cromosoma 22. Se compone de seis exones, de los que solo son codificantes los 4 últimos. El gen codifica dos transcritos a partir de dos de 1.5 Kb y 1.3Kb respectivamente. Por tanto se originan dos aloenzimas, una forma soluble (S-COMT) y otra unida a membrana (MB-COMT).

Figura 6. El gen COMT y sus transcritos.



Los asteriscos marcan la posición de varios polimorfismos conocidos. Tomada de Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. Biol Psychiatry. 2006 Jul;60(2):141- 51.

Aunque los tejidos humanos expresan las dos formas, en el cerebro humano solo se ha identificado hasta el momento la forma MB-COMT. El gen COMT está regulado por diversos factores uno de ellos sería la presencia de estrógenos que reducen su expresión.

La enzima COMT (Catecol-oxi-metil-transferasa) se identificó en los años 50 como enzima relacionada con el metabolismo de las monoaminas. En el SNC la única forma aislada es la unida a proteínas. Existe evidencia de una mayor concentración del ARN mensajero de MB-COMT en neuronas del cortex prefrontal, láminas II, III, IV, menor en estriado y muy baja en área tegmental ventral y sustancia negra.

La función de la COMT consiste en transferir el grupo metilo de s-adenosil-L-metionina al sustrato correspondiente, en presencia de Magnesio. Su sustrato incluye catecolaminas y Catecol-estrógenos. El papel de la enzima en el SNC ha sido considerado de menor importancia que la enzima Mono amino oxidasa (MAO), quedando circunscrita a la conversión del ácido dihidrooxifenilacético (DOPAC) a ácido homovanílico, sin embargo sabemos que el papel de la COMT es vital en la degradación de la dopamina en el cortex prefrontal. COM (Chen J., 2004), (Tammimäki A., 2012). La importancia de esta enzima en el catabolismo cerebral de la dopamina y noradrenalina se pone de manifiesto en estudios con ratones knock out para el gen COMT, en los que aumentan los niveles de Dopamina intracerebral.

COMT y polimorfismos (SNP) Gen COMT

Polimorfismo

La presencia de la variante 472G>A en el exón 4 (dbSNP rs4680) induce un cambio de Valina por Metionina en el codón 108 implica un aumento de percepción de dolor de 1,5 veces en voluntarios sanos al inducir una forma enzimática de actividad reducida. Esto implica una reducción en la degradación de catecolaminas (Diatchenko L, 2006).

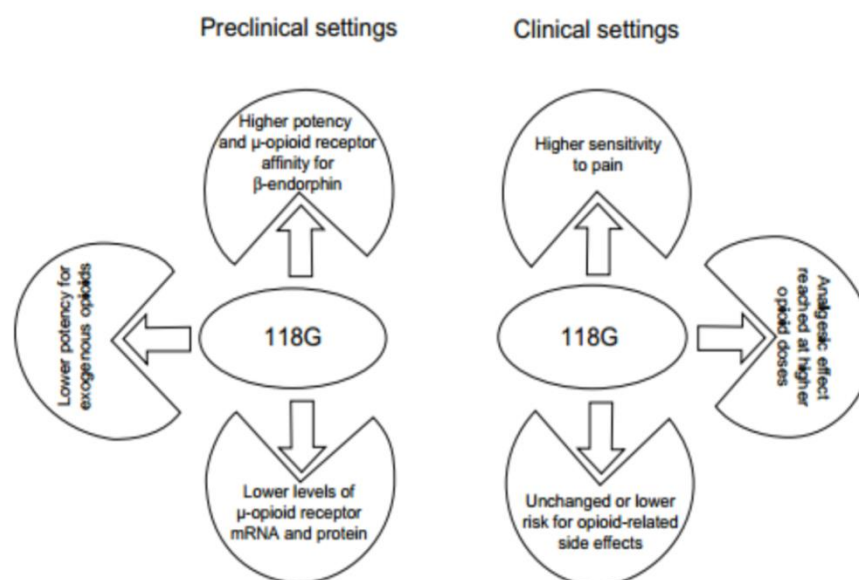
Dado el importante papel de la COMT en la degradación prefrontal de dopamina, se cree que el polimorfismo Val158Met ejerce sus efectos cognitivos modulando la señalización dopaminérgica en los lóbulos frontales. Aunque los fenotipos conductuales expresan el resultado de múltiples interacciones hay una creciente evidencia de que unas variantes concretas pueden interactuar en circuitos neuronales específicos y ejerciendo una clara influencia cognitivo afectiva en el fenotipo. Los portadores del alelo (A) tienen una baja actividad enzimática, por tanto altos niveles de dopamina, más exploradores, bajo umbral del dolor, aumento de la vulnerabilidad al stress y un buen procesamiento de la información en la mayoría de las ocasiones. Los portadores del alelo (G) en cambio son menos exploradores, tiene un menor nivel de dopamina, un mayor umbral al dolor, y un buen manejo del estrés aunque presentan una modesta reducción en la ejecución del desarrollo cognitivo. En referencia al gen de la COMT cuando estudiamos el SNP.

5. Marcadores farmacogenéticos y dolor

El conocimiento de la contribución relativa de marcadores farmacogenéticos y su influencia en la respuesta individual a opioides está en continua evolución. El análisis farmacogenético y la historia clínica tienen el potencial para determinar si se van a producir eventos adversos en pacientes en tratamiento con dosis terapéuticas de opioides. En el presente trabajo se estudian el polimorfismo genético en los genes OPRM1 y COMT en la población de pacientes con dolor

crónico que han iniciado tratamiento con opioides en el último año y el perfil de eficacia y seguridad (Martínez-Jauand M, 2013).

Figura -7 Consecuencias del polimorfismo OPRM1 a nivel molecular y clínico



Tomada de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645947/pdf/jpr-6-331.pdf>

Existen estudios que evalúan el efecto del SNP118A.G SNP sobre la eficacia analgésica de los opioides y sus efectos secundarios. Particularmente se centran en los efectos gastrointestinales y en la aparición de depresión respiratoria. Los resultados son, en principio discordantes, probablemente por la falta de uniformidad en los criterios de selección y medida utilizados han arrojado en un reciente metaanálisis la presencia del SNP como protectora para náuseas y vómitos (Walter C., 2009). Con respecto al estreñimiento no se ha encontrado asociación con el SNP 118A>G. En un contexto postoperatorio los pacientes portadores del SNP 118A>G precisan mayor dosis de morfina o fentanilo para alcanzar un nivel óptimo de analgesia sin embargo no parece haber asociación entre el SNP 118A>G.

En relación con la hiperalgesia inducida por opioides no existen estudios farmacogenéticos, sin embargo se ha asosociado el SNP con hiperalgesia mediada por opioides endógenos (Ballina LE., 2013).

El polimorfismo COMT Val158Met o SNP rs4680 se ha relacionado con una variabilidad individual del dolor (Martínez-Jauand M., 2013). La prensa sensacionalista lo llamó "el gen de la tolerancia al dolor". En 2003 se demostró que este SNP podía predecir un aumento de la intensidad al dolor y la respuesta emocional al stress inducido por el mismo. Con este polimorfismo se correlacionó también el sistema opioide, que en los individuos homocigotos para el alelo Met158 Met presentan una baja activación de respuesta analgésica opioide (Zubieta J.K., 2003). Bajos niveles de actividad de la COMT se han relacionado con aumento del dolor agudo postoperatorio y varias causas tipos de dolor crónico como son la migraña, dolor musculoesquelético, dolor en esclerosis múltiple y dolor crónico postherniorrafia. En un reciente metaanálisis asocia una baja actividad enzimática por un SNP rs4680 con el dolor en la fibromyalgia (Tammimäki A., 2012).

6. Hipótesis de trabajo

Sugerimos que conocer los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT** que presentan los pacientes con **dolor crónico de larga evolución y tratados con opioides** y relacionar estos polimorfismos con posibles **diferencias de la eficacia** de los opiáceos usados en estos pacientes, con la **necesidad de rotación** de opioides ante la falta de eficacia de los opiáceos utilizados y con el perfil de **seguridad** de estos fármacos, nos puede llevar a caracterizar estos alelos de los genes OPRM1 y COMT como posibles **biomarcadores farmacogenéticos de eficacia y/o seguridad** del uso de estos fármacos, que nos permitan una mejor selección y uso del fármaco analgésico a utilizar en este tipo de pacientes.

Igualmente poder identificar el verdadero papel como biomarcadores de estos polimorfismos de un único nucleótido de los genes OPRM1 y COMT podría ser útil en otros aspectos de la fisiopatología del dolor como el riesgo y la predisposición a presentar determinadas patologías que cursan con dolor crónico tanto oncológico como no oncológico, elacionado la conocer y uso de estos fármacos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 1. Caracterizar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) del gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio.**
- 2. Determinar la influencia de los SNPs estudiados en la intensidad y afrontamiento del dolor, desarrollo de ansiedad, depresión y en la calidad de vida de los pacientes.**
- 3. Determinar si la presencia de los distintos fenotipos inducidos por ambos SNPs condiciona:**
 - a. El consumo de opiáceos y analgesia de rescate**
 - b. La necesidad de rotación**
 - c. Empleo de técnicas intervencionistas.**
 - d. La aparición de reacciones adversas**
- 4. En base a los datos obtenidos indicar el gen y cual o cuales alelos de estos genes se pueden considerar biomarcadores para el uso de estos fármacos con alta eficacia y seguridad en los pacientes.**

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Definición de la población en estudio

En el estudio han participado 189 pacientes con dolor crónico de origen oncológico y no oncológico, de la Unidad de atención Integral al Dolor del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Estos pacientes han mantenido el tratamiento con opioides al menos un año tras superar periodo de adaptación inicial. Todos los pacientes comenzaron el tratamiento en 2013.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain –IASP–) define el dolor como «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial o descrito en términos de tal daño». Podemos distinguir dos tipos básicos de dolor, agudo y crónico, con que existen importantes diferencias entre ellos. El primero es un síntoma o manifestación de lesión tisular, el dolor crónico se considera como una enfermedad en sí mismo (<http://portal.sedolor.es/contenidos/100/adjuntos/gnpg34cc.pdf>).

El dolor crónico persiste durante un período de tiempo superior a los tres meses y es de difícil tratamiento; puede causar problemas importantes al paciente; y tiene repercusiones negativas sobre su calidad de vida. El dolor crónico se clasifica en oncológico y no-oncológico. Ambos pueden ser de origen nociceptivo (somático o visceral) y neuropático.

Fueron seleccionados, según práctica clínica habitual, a todos los pacientes que cumplieran los “criterios de inclusión”, y que hubieran otorgado el consentimiento informado correspondiente para participar en el estudio, recogiendo a partir de ese momento los datos retrospectivos de sus historias clínicas.

2. Criterios de inclusión, de exclusión y de finalización

Criterios de exclusión

- Paciente, de cualquier género, de entre 18 y 90 años de edad.
- Pacientes han iniciado y mantenido tratamiento con opioides durante el año previo al diseño del estudio.
- Paciente con dolor crónico de al menos a seis meses de evolución y EVA ≥ 5 .
- Paciente que otorgue su consentimiento informado para participar.

Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas.
- Suspensión del tratamiento opioide.
- Evidencia de alteración cognitiva, incluida la demencia, que pudiese interferir con la capacidad del paciente para completar las evaluaciones del estudio y para recordar los niveles de dolor.

Criterios de finalización

Falta de tolerabilidad, adherencia al tratamiento o retirada del consentimiento.

3. Período de observación

El período de trabajo de campo ha correspondido sólo al periodo considerado para la inclusión de los pacientes en el estudio y su posterior seguimiento estimado en 3 meses de duración.

4. Diseño del estudio y Protocolo de estudio

Estudio observacional retrospectivo (EPA-OD), no controlado, unicéntrico y no intervencionista.

Protocolo de estudio (figura 1)

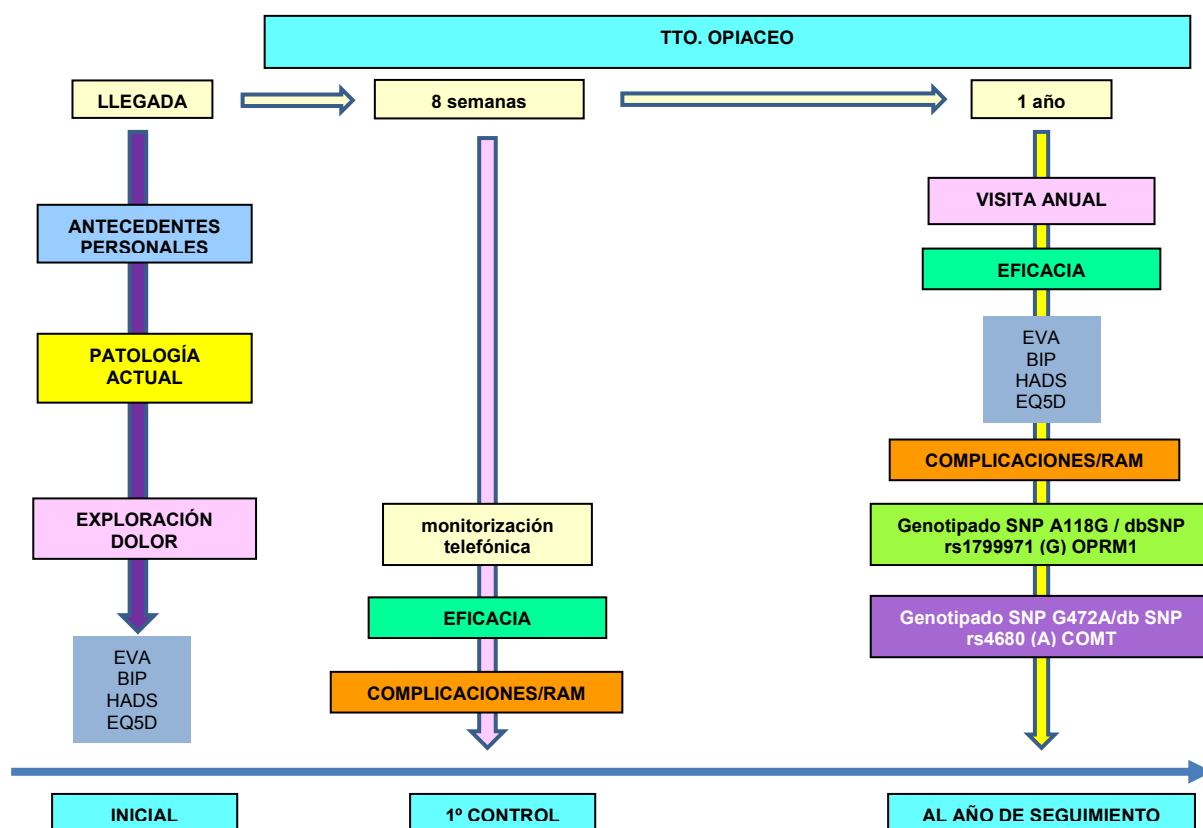
Habitualmente para iniciar un tratamiento con opioides los pacientes son valorados basalmente con las siguientes escalas: EVA, Cuestionario Breve de Dolor (BIP), Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y EuroQol (EQ5D).

La monitorización inicial se realiza a las 8 semanas, manteniendo en todo momento la posibilidad de contactar telefónicamente con la unidad. En este periodo inicial tenemos un índice de abandono del 25% de los pacientes.

Los pacientes que continúan con tratamiento opioide son valorados anualmente en la Unidad del Dolor. En esta visita anual valoramos de nuevo: EVA, BIP, HADS, y EQ5D. Por tanto el estudio ha sido realizado a partir de las revisiones anuales desarrolladas en el primer semestre del año 2014.

Es en esta visita cuando tras obtener el consentimiento se procederá a extraer una muestra de sangre para determinar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / dbSNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 1. Esquema del protocolo de estudio



5. Desarrollo del estudio y variables

Las variables del estudio serán recogidas mediante un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) especialmente diseñado para este estudio. Las variables de estudio serán obtenidas por el investigador a través entrevistas clínicas, escalas validadas para el grupo población estudiada y a partir de determinaciones analíticas en sangre y orina.

Las variables del CRD y los cuestionarios de estudio (que se hayan administrado de acuerdo a la práctica clínica habitual) constituyen la fuente de información a través de la que se procederá a la creación de una base de datos del estudio y se analizarán los datos registrados.

El estudio es de características retrospectivas observacional no intervencionista. Se incluyen los pacientes que inician tratamiento con opioides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico.

• Variables del estudio

Todas las variables del estudio harán referencia a la práctica clínica habitual del investigador y serán recogidas a partir de la Historia clínica paciente. Todos los datos requeridos deberán ser registrados en el CRD diseñado a tal efecto.

- **Variables sociodemográficas**
 - Edad del paciente en el momento de la inclusión
 - Género (varón/mujer)
 - Hábitat del paciente: rural, semi-urbano, urbano, metropolitano
 - Nivel máximo de estudios alcanzado: Sin estudios, primarios, secundarios, universitarios.
- **Variables clínicas**
 - Tratamiento médico para comorbilidades.
 - Tratamiento analgésico.
 - Escala de comorbilidad de Charlson
- **Variables centradas en el paciente**
- **Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory, BPI)**

El CBD es un instrumento desarrollado por el Pain Research Group de la OMS en colaboración con el Centro de Evaluación de Síntomas de Pacientes Oncológicos que se desarrolló para ser utilizado en estudios epidemiológicos y en estudios clínicos para evaluar la efectividad del tratamiento para el dolor. Previamente al inicio del estudio (Caraceni A, 2002).

El Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory, BPI) consta de dos dimensiones: "Intensidad del dolor" (formada por 4 ítems) e "Interferencia en las actividades" (formada por 7 ítems). Cada uno de los ítems se puntúa mediante una escala numérica que va de 0 (ningún dolor/no me ha afectado) a 10 (peor dolor imaginable/me ha afectado por completo).

Estos 11 ítems proporcionan dos puntuaciones resumen, una para cada dimensión. Además, el cuestionario BPI permite valorar el alivio sentido por el paciente según el tratamiento administrado, también en una escala de 0 a 10 (ningún alivio – alivio total). Recientemente ha sido validado en nuestro país en pacientes con dolor crónico no oncológico (Velázquez Rivera I., 2015).

- **El cuestionario Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)**

La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD) de A. S. Zigmuod y R. P. Snaith, R.P. (1983) es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar ansiedad y depresión en enfermos físicos y mentales, y también en población general.

Con esta escala se han registrado las respuestas emocionales de ansiedad y depresión en amplias muestras de población sana adolescente, de estudiantes universitarios, de adultos y personas de tercera edad.

En su inicio fue diseñada para la evaluación de los síntomas cognitivos y conductuales de ansiedad y depresión. Ha sido aplicada en pacientes que acuden con regularidad a ambientes hospitalarios, no psiquiátricos, con lo cual resulta una mejor herramienta para la detección de distrés psicológico, como el sufrido por pacientes con dolor crónico de cualquier etiología. De este modo se utiliza para discriminar alteraciones del estado del ánimo atribuidos cuando se aplica a individuos con algún tipo de enfermedad. Desde su publicación, el HADS ha sido traducido a más de 25 idiomas y varias poblaciones (Hermann, 1977). La traducción al español y su validación fue realizada por Tejero, Guimerá, Farré & Peri (1986). Posteriormente una revisión demostró que (Bjelland I, 2002) que el HADS posee altos niveles de confiabilidad y validez en su uso con pacientes en varias condiciones médicas (López-Alveranga I., 2002) demostrando adecuadas propiedades psicométricas (Zigmond, AS., 1983).

Ha sido utilizado ampliamente en poblaciones de pacientes con artrosis, cáncer, mujeres con depresión puerperal y pacientes con lesiones cerebrales traumáticas.

Entre los cuestionarios para evaluar la depresión y la ansiedad, el HADS es el cuestionario considerado más útil y sensible para detectar depresión y ansiedad en la evaluación de pacientes con dolor crónico, pues esta escala se centra en la evaluación de los aspectos cognitivos de la ansiedad y la depresión. Los factores psicológicos, como la ansiedad y la depresión, deben compararse con algunos criterios de gravedad y desarrollo en el dolor crónico. Los criterios objetivos no forman parte de cuestionarios respondidos por el propio paciente y facilitan la claridad de la comparación.

El HADS es un cuestionario de autoaplicación de 14 ítems, distribuidos en dos subescalas de siete ítems cada una, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares). Los autores de la versión original en inglés (Zigmond & Snaith, 1983) se propusieron, desde el inicio del proceso de desarrollo del instrumento, definir cuidadosamente y distinguir claramente entre los conceptos de ansiedad y depresión. Los ocho ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y la revisión de la escala Present State Examination (pse), así como de la investigación acerca de las manifestaciones psíquicas de la ansiedad (Zigmond & Snaith, 1983).

Por tanto, los ítems evalúan si la persona ha estado tensa, preocupada o ha tenido sensaciones de temor. La subescala de depresión se centra en el área de la anhedonia, puesto que es probablemente el rasgo psicopatológico central de la depresión (Zigmond & Snaith, 1983). Así, la subescala de depresión indaga, básicamente, cuestiones como la pérdida de interés en las actividades cotidianas, tener pensamientos pesimistas o la capacidad de reír. El tiempo total de respuesta es de aproximadamente 10 minutos. En las instrucciones se pide al paciente que describa cómo se ha sentido durante la última semana incluyendo el día de hoy.

Las opciones de respuesta son tipo Likert que oscilan del cero al tres, dando un puntaje mínimo de cero y un puntaje máximo de 21 para cada subescala.

Originalmente, los intervalos de puntos de corte considerados (Snaith RP, 2003) (Andersson G, 2003) son:

- ✓ 0 a 7 implican la ausencia de ansiedad y/o depresión clínicamente relevante,
- ✓ de 8 a 10 que requiere consideración
- ✓ de 11 al 21 la presencia de sintomatología relevante y un probable caso de ansiedad y/o depresión

- Cuestionario EuroQol (EQ-5D)

El EQ-5D, desarrollado por el Grupo EuroQol (www.euroqol.org), es un instrumento genérico y estandarizado elaborado para describir y valorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009) (*Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014*). El propósito original del EQ-5D es obtener un índice cardinal de salud, lo cual tiene un considerable potencial para su uso en evaluación económica. Este índice ha sido recomendado para ser utilizado en análisis coste-utilidad de tecnologías sanitarias por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, <http://www.nice.org.uk/>). Además, el EQ-5D ha probado su utilidad como medida de salud de la población, pudiendo mostrar las diferencias entre comunidades o grupos de población de diferentes características socioeconómicas, tanto de los estados de salud como de la valoración que los individuos hacen de esos estados de salud. La inclusión del EQ-5D en las encuestas de salud poblacionales posibilita estas aplicaciones al permitir contar con una norma de referencia de la percepción de la salud de la población general (Velázquez Rivera I., 2014).

El EQ-5D nació para tratar de ofrecer una medida de salud autopercebida que incorporase las preferencias individuales (utilidades) sobre los estados de salud y que sirviera como medida de efectividad en la evaluación económica de las tecnologías sanitarias y las políticas en materia de salud. Es posible así contar con una unidad de salud, el Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) o, en su versión más conocida en inglés, Quality Adjusted Life Year (QALY).

Se utiliza en diferentes momentos en el tiempo, por ejemplo, derivación, admisión, alta, y seguimiento de pacientes ambulatorios, mediante la medición de cambios en el estado de salud de pacientes individuales y de grupos de pacientes.

Este cuestionario mide la calidad de vida relacionada con la salud. Ampliamente validado en España. Se compone de dos partes: el sistema descriptivo y la Escala Análoga Visual (EAV). El sistema descriptivo mide la salud en cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una de las cuales tiene tres grados de gravedad ("no hay problemas", "algunos problemas de carácter moderado", "problemas graves"). En la segunda parte del EQ-5D, los encuestados evalúan su estado de salud general según una EAV vertical de 20 cm. con los límites marcados según unos valores de referencia de 0 (el peor estado de salud imaginable) y 100 (el mejor estado de salud imaginable).

El estado de salud se puede convertir en un índice único mediante la aplicación de una fórmula que pondera cada uno de los niveles en cada dimensión. Cada estado de salud recibe un valor de acuerdo con un conjunto particular de pesos o conjuntos de valores que miden los estados de salud en una escala anclada en 1 = salud completa y 0 = muerte. El conjunto de valores o utilidades se basa en la valoración de estados de salud del EQ-5D a partir de muestras de población general. Muchos países cuentan con un índice de salud obtenido a partir de diferentes técnicas de medida de preferencias sobre los estados de salud del EQ-5D-3L. Recientemente, el grupo EuroQol ha desarrollado un protocolo de estudio de obtención de preferencias a partir de los resultados de una serie de estudios piloto llevados a cabo por

equipos de investigación de todo el mundo para la obtención de utilidades de los estados de salud del EQ-5D-5L, que combina dos técnicas de medición de preferencias sobre estados de salud: Equivalencia Temporal (Time Trade Off -TTO-) y el método de Elección Discreta (Discrete Choice -DC-). Este protocolo común ha sido ya aplicado con carácter pionero en España a una muestra representativa de la población general. (http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf.)

- Efectos adversos

Se recoge la aparición o no de los siguientes síntomas, todos ellos indicadores de efectos adversos secundarios a opioides:

- Náuseas
- Vómitos
- Estreñimiento
- Insomnio
- Prurito
- Sedación
- Alucinaciones
- Depresión respiratoria
- Eventos hemodíamicos

- Necesidad de Rotación

Se ha recogido la existencia o no de rotación de opioides.

Esto indica el intercambio de fármacos de este grupo. La rotación se indicaba a las 8 semanas de iniciar el tratamiento opioide si la tolerancia era mala con presencia de efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales, y se consideraba imprescindible mantener el tratamiento opioide.

- Necesidad de visita a Urgencias

Bajo este epígrafe hemos registrado la necesidad o no visitas efectuadas a Urgencias originadas por reagudización, falta de control de dolor basal.

6. Genotipado de los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes de la muestra

- Extracción del ADN

○ Obtención de células mononucleadas de sangre periférica

Se utilizaron muestras de sangre periférica recogida en tubos de EDTA, en las cuales se aislaron las células nucleadas mediante centrifugación durante 15 min a 1500 rpm a 4 ° de temperatura. Tras este proceso, se consiguió la aparición de tres fases: la correspondiente al plasma, la interfase que contiene las células nucleadas de la sangre, y la fase eritrocitaria.

Se recuperó la interfase de células nucleadas, y tras la lisis de los glóbulos rojos que hubieran podido arrastrarse con agua destilada en una nueva centrifugación, se lavaron las células mononucleadas en tampón Fornace (0,25 M Sacarosa; 50 mM Tris-HCl pH: 7,5; 25 mM KCl; 5 mM MgCl₂) el cual proporciona la osmolaridad necesaria para no romper los leucocitos. Posteriormente se precipitaron mediante centrifugación a 1500 rpm durante 10 min.

- **Aislamiento del ADN total de alto peso molecular**

El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió en tampón Fornace a una concentración estimada de 5×10^6 células/mL, con la adición de EDTA 0,5 M pH 8 (concentración final 10 mM), quelante de iones divalentes que posibilita la inactivación de las nucleasas; SDS (concentración final 1%), para romper las membranas celulares; y proteinasa K (concentración final 50 µg/mL), para degradar las proteínas. La mezcla resultante se incubó en baño a 55 °C durante 8-16 h.

- **Purificación del ADN**

Tras la incubación, se procedió a la extracción y purificación del ADN. Para ello se añadió al producto obtenido un volumen igual al suyo de la mezcla: fenol+cloroformo+alcohol isoamílico (25:24:1). Se mezcló y centrifugó durante 10 min a 1800 rpm a 20 °C, y se recoge la fase sobrenadante que contiene el ADN en solución. A esta fase se le añadió un volumen de CIAA (cloroformo + alcohol isoamílico 24:1), y se centrifugó de nuevo con las mismas condiciones que en el paso

previo. Se recuperó de nuevo la fase acuosa, y se introdujo en un tubo con 2,5 volúmenes de etanol absoluto frío, mezclándose por inversión hasta que apareció ADN, ya que el etanol absoluto hace que precipite. Se retiró y mezcló en un tubo Eppendorf con 500 µl de etanol, se centrifugó a 13000 rpm durante 5 min y se decantó. Por último, se lavó el ADN mediante la adición de etanol al 70% y una nueva centrifugación, y finalmente se resuspendió en ddH₂O estéril.

El DNA se extrajo a partir de sangre periférica entera mediante el FLEXIGENE DNA KIT de QUIAGENE según el manual del fabricante.

- **Genotipado de los de los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide µ1 (OPRM1) y SNP G472A / dbSNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes de la muestra**

La amplificación del ADN se llevó a cabo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. Esta técnica se fundamenta en la adaptación de un termociclador a un lector de fluorescencia, y presenta la ventaja de que los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, durante el proceso de amplificación se puede medir la cantidad de ADN sintetizado en todo momento, ya que es proporcional a la emisión de fluorescencia producida en la reacción, pudiendo así registrarse la cinética del proceso (Costa J, 2004).

Básicamente, la PCR emula en un tubo de ensayo el proceso de síntesis de ADN que tiene lugar en la naturaleza amplificando fragmentos de ácidos nucleicos de forma exponencial. El proceso se lleva a cabo de forma cíclica en un termociclador y cada uno de los ciclos conste de tres fases. En la primera denominada de desnaturalización, se calienta el ADN extraído de la muestra biológica a 95-98°C, ya que a esas temperaturas se rompen los puentes de hidrógeno

que mantienen unidas las dos hebras del ADN y éstas se separan. A continuación, en la fase de hibridación se produce el acoplamiento de los cebadores o primers, que son moléculas de ADN monocatenario previamente diseñadas, que se unen al lugar complementario de la hebra del ADN diana previamente desnaturalizado. Esta fase se produce a 45-65°C durante 30-90 segundos, dependiendo de la longitud y secuencia de las bases de los cebadores que oscilan de 18 a 30 pb. Los cebadores son necesarios porque todas las polimerasas necesitan un fragmento de cadena doble de ADN que les indique dónde comenzar a incorporar nucleótidos. Finalmente, una vez acoplados los cebadores al ADN, la polimerasa comienza a actuar incorporando los nucleótidos presentes en la mezcla y sintetizando así una copia de cada una de las dos hebras del ADN diana. Esta última fase tiene lugar a 70-75°C durante 30-180 segundos. Así pues, este proceso se repite n veces, de tal modo que en condiciones ideales se obtendrían 2 copias (Diazaraque R, 2002) de la región adyacente a la zona complementaria a los cebadores. Una vez terminada la serie de ciclos es preciso detectar e identificar el ADN producto de la reacción (Pang D, 2015).

El genotipado de los SNPs rs4680 y rs1799971 se realizó mediante curvas de disociación en el equipo LightCycler 480® Instrument de Roche. Para ello se realizó una amplificación con la mezcla LightCycler 480® FastStart DNA Master HybProbe; optimizando la reacción con: Reagent Mix 0.5 µl, FastStart DNA Master 1 µl, MgCl₂ (25 mM) 0.8 µl, H₂O calidad biología molecular 5.2 µl y 2.5 µl de DNA molde. Los parámetros de amplificación y su hibridación con la sonda fueron los que aparecen por defecto en el LightCycler 480® Instrument.

7. Método estadístico.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la población estudiada.

Y posteriormente se analizaron todas las variables en función de diferentes parámetros de comparación entre los que cabe destacar: el género de los pacientes, el alelo expresado tanto en relación con el gen OPRM1 como COMT, el tipo de opiáceo consumido, diferentes intervalizaciones en las escalas de valoración del dolor, la ansiedad, y la calidad de vida en función de la percepción del estado de salud.

Se determinó la eficacia y seguridad de la analgesia utilizada y la necesidad de rotación de opiáceos en función del alelo expresado tanto en relación con el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) como con el SNP G472A / dbSNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT.

Todos los datos aparecen expresados como los valores medios más/menos el error estándar de la media (media \pm sem) o como los valores medios más/menos la desviación estándar de la media (media \pm DE) de N valores, en el caso de las variables cuantitativas.

En el caso de las variables cualitativas los valores aparecen expresados como la frecuencia de N casos y como el porcentaje de incidencia de N casos.

La comparación entre grupos se realizó aplicando los test de:

- Test de "t" de Student
- Análisis de la varianza ANOVA de una y de varias vías
- Análisis de medidas repetidas
- Test de Chi cuadrado (χ^2)
- Correlaciones bivariadas
- Regresiones lineales y logísticas

Para evaluar la influencia que las características epidemiológicas (edad, género, estudios), clínicas (tipo dolor, patología, intensidad de dolor, existencia ansiedad, depresión, alteraciones de la calidad de vida y de reacciones adversas a medicamentos) y genéticas (existencia de las diferentes combinaciones de alelos homo y heterocigóticas de los SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opiode μ 1 (OPRM1) y G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT) de los pacientes, tenían en la eficacia y seguridad del tratamiento con opiáceos, se llevó a cabo un análisis multivariante de regresión logística dicotómica para el cálculo de la medida del efecto como Odds Ratio (OR). La variable resultado fue la existencia de eficacia, la necesidad de rotación, la necesidad de tratamiento interviniente y la aparición de cada una de las reacciones adversas (presente/ausente) de los opiodes, y las variables predictoras las distintas características referidas (analizadas como factores o covariables según su escala de medida), especialmente las variables genéticas (existencia de las diferentes combinaciones de alelos homo (AA o GG) y heterocigóticas (AG) de los SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opiode μ 1 (OPRM1) y G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT). En este modelo multivariante se incluyeron como variables predictoras aquellas que inicialmente presentaron asociación estadística significativa con $p < 0,05$ en el análisis univariante; para el análisis multivariante se introdujeron las variables predictoras en una secuencia “hacia atrás”, con p de inclusión $< 0,10$ y p exclusión $< 0,15$, con independencia de los cambios producidos en la OR. No se evaluaron interacciones porque el tamaño muestral no lo permitía.

Se consideró en todos los casos la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando la $p < 0,05$.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.5.1, SPSS Inc., 1989-2002.

8. Anexos de Material y Métodos

ANEXO 1: Hoja de información al paciente. En un documento anexo se adjunta el consentimiento para el tratamiento e inclusión de muestras biológicas en el biobanco.

ANEXO 2: Consentimiento informado del paciente y consentimiento para muestras genéticas y biobanco

ANEXO 3: Escala Visual Analógica (EVA)

ANEXO 4: Cuestionario Breve de Dolor (BPI)

ANEXO 5: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)

ANEXO 6. Cuestionario EuroQol (EQ-5D)

ANEXO 7: Índice comorbilidad de Charlson.

ANEXO 8: Curvas de disociación en el equipo LightCycler 480® Instrument de Roche.

ANEXO 9 : Cuestionario recogida de datos

ANEXO 10: Aprobación Comité de Ética Provincial

ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: **POLIMORFISMO GENETICO (EN LOS GENES OPRM1 Y COMT) CORRELACIÓN CON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO OPIOIDE EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO MUSCULO ESQUELETICO,NEUROPÁTICO O VISCERAL .**

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado:

“POLIMORFISMO GENETICO (EN LOS GENES OPRM1 Y COMT) CORRELACIÓN CON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO OPIOIDE EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO MUSCULO ESQUELETICO,NEUROPÁTICO O VISCERAL”.

que está siendo realizado en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO:

El dolor crónico es una situación que afecta en gran medida la calidad de vida de las personas. Disponemos de potentes analgésicos capaces teóricamente de tratar este problema. Sin embargo hasta la cuarta parte de los pacientes tratados con opioides abandonan el tratamiento por distintos motivos.

Este hecho nos lleva a estudiar factores individuales que afecten la acción y metabolismo de estos fármacos de forma que en un futuro sea posible mediante determinadas pruebas saber de antemano como funcionará cada fármaco en cada persona concreta.

Se trataría de correlacionar los resultados obtenidos en el tratamiento del dolor con fármacos opioides en cada individuo con unas características concretas en unos determinantes genéticos específicos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

- Se le pide su permiso para recoger datos de su historia clínica. Para la realización del estudio es necesario recoger datos que se encuentran ya en su historia clínica y que hacen referencia a su enfermedad, por lo que usted no deberá hacer nada. Los datos que recoja el médico del estudio únicamente serán utilizados si usted, como paciente, da su consentimiento expreso para recogerlos.
- Pediremos su consentimiento para una extracción de 5 ml de sangre de una vena del brazo con la cual se analizarán los polimorfismos de los genes COMT y OPRM1.
- La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que está llevando (si lo tiene), a parte de las que su médico considere oportunas para el manejo de su enfermedad, de forma independiente al estudio.

RIESGOS DEL ESTUDIO:

- En el siguiente estudio no se llevará ninguna alteración en su tratamiento y la única intervención será una extracción de sangre de una vena con el riesgo que ello supone principalmente la formación de un hematoma en el área de punción.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

- Usted no recibirá ningún tipo de beneficio inmediato por su participación en el estudio, ni en cuanto a su tratamiento ni de otra naturaleza. Usted continuará siendo tratado por su médico de acuerdo a su práctica habitual.

OBLIGACIONES:

- Su participación es voluntaria. Si decide participar en este estudio, el médico recogerá información de su historia clínica. Usted puede, en cualquier momento, decidir no seguir participando, diciéndoselo al médico sin tener que manifestar razón alguna para ello. El médico también podrá retirarlo del estudio si así lo creyera conveniente.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO:

- Los datos obtenidos a partir de este estudio serán difundidos en comunicaciones y publicaciones de ámbito científico, por lo que cualquier avance o nuevo descubrimiento que se realice durante el curso del estudio será facilitado. Su identidad no será desvelada en ningún momento.

DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES:

- Todo el estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki, revisión de Seúl, Corea (Octubre 2008) para la investigación con seres humanos, así como de acuerdo a las normas de buena práctica clínica. De acuerdo a las disposiciones legales vigentes, el estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica.

CONFIDENCIALIDAD:

- De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), los datos personales y de salud que se recojan con motivo de este estudio son los necesarios para cubrir los objetivos del mismo. Estos datos serán identificados por medio de un código para garantizar la confidencialidad de tu identidad. Únicamente el médico tendrá acceso a esta información. También podrán acceder a estos datos las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica. Todos ellos mantendrán en todo momento la confidencialidad de esta información.
- Los datos que se recojan con motivo de este estudio serán procesados y analizados por el promotor del estudio, con la finalidad de evaluarlos científicamente. Si decide participar en este estudio estará consintiendo expresamente en el tratamiento de sus datos personales y de salud para que se evalúen científicamente. Todo ello de conformidad con la LOPD y con la normativa que la desarrolla. Como paciente, podrá ejercitar en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose al médico del estudio.

Si tiene alguna duda ahora o en algún momento del estudio, por favor contacte con:

Dr.....

Dirección:.....

Teléfono:.....

En caso que esté de acuerdo en participar en el presente estudio, por favor, rellene y firma el formulario de consentimiento informado adjunto.

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: **POLIMORFISMO GENETICO (EN LOS GENES OPRM1 Y COMT) CORRELACIÓN CON EFICACIA Y SEGURIDAD EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO MUSCULO ESQUELETICO,NEUROPÁTICO O VISCERAL TRATADOS CON OPIOIDES.**

Código de estudio:

Por favor, si está de acuerdo en participar en el estudio, cumplimente el siguiente consentimiento:

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS),

- He leído esta hoja de información
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con (NOMBRE DEL INVESTIGADOR):

Dr./ Dra.

Comprendo que la participación en el estudio es voluntaria, y que puedo decidir retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio (RECIBO COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO)

En, a de de 20....

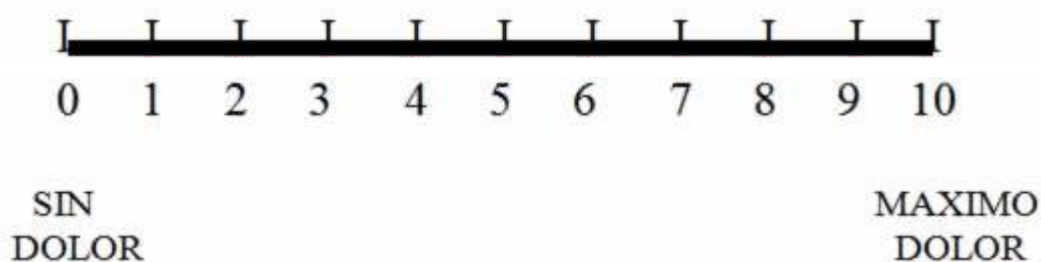
Firma del paciente

Firma del investigador

Atención: Este documento contiene información confidencial del paciente, por lo que debe ser custodiado por el investigador junto al resto de la documentación del estudio. El paciente recibirá copia del mismo tras su firma.

ANEXO 3: ESCALA ANALÓGICA VISUAL. (EVA)

Escala Analógica Visual



DOLOR LEVE.

También conocido como ligero, es aquel que se puntúa con una numeración de 1 al 3, en una escala analógica de valoración dolorosa de 0 al 10.

DOLOR MODERADO.

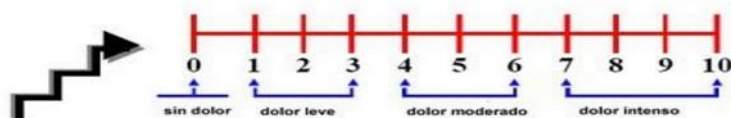
Es el evaluado con puntuación del 4 al 7, en una escala analógica de valoración dolorosa de 0 al 10.

DOLOR INTENSO Ó SEVERO.

También llamado intenso, es el dolor puntuado entre 8 y 10, en una escala analógica de valoración dolorosa de 0 al 10.

DOLOR INSOPORTABLE.

Es el dolor insufrible, incoercible, resistente al alivio, relacionado con el "dolor total", de gran impacto en todas las esferas del ser humano, que hace de su vida poco llevadera. Dolor mal controlado.



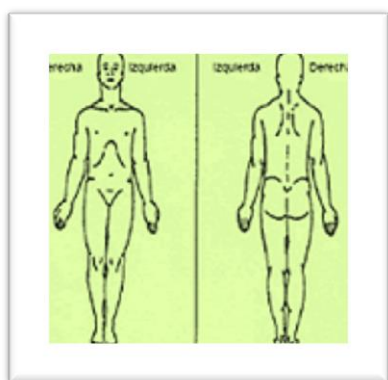
ANEXO 4: CUESTIONARIO BREVE DE DOLOR (BPI)

1. Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?

- Sí • No

2. Indique en el diagrama las zonas dónde siente dolor sombreando la parte afectada.

Marque con una cruz la zona que más le duele.



3. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad máxima de su dolor en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

4. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad mínima de su dolor en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

5. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad media de su dolor.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

6. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad de su dolor ahora mismo.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ningún dolor

El peor dolor imaginable

BPI-SF – SPAIN – Spanish – 2003

7. ¿Qué tratamiento o medicación está recibiendo para el dolor?

8. En las últimas 24 horas, ¿hasta qué punto le han aliviado los tratamientos o la medicación para el dolor? Por favor, rodee con un círculo el porcentaje que corresponda al grado de alivio que ha sentido.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Ningún alivio										Alivio total

9. Rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto el dolor lo ha afectado en los siguientes aspectos de la vida, durante las últimas 24 horas:

A. Actividades en general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado								Me ha afectado por completo		

B. Estado de ánimo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado								Me ha afectado por completo		

C. Capacidad de caminar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado								Me ha afectado por completo		

D. Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado								Me ha afectado por completo		

E. Relaciones con otras personas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado								Me ha afectado por completo		

F. Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado								Me ha afectado por completo		

G. Disfrutar de la vida

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No me ha afectado								Me ha afectado por completo		

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD Pain Research Group All rights reserved BPI-SF – SPAIN – Spanish – 2003

ANEXO 5: ESCALA HOPITALARIA DE ANSIEDAD DEPRESIÓN (HADS)

Lea cada pregunta y señale la respuesta que usted considere que coincida con su propio estado emocional en la última semana.

1. Me siento tenso/a nervioso/a:

- 3 – Casi todo el día
- 2 – Gran parte del día
- 1 – De vez en cuando
- 0 – Nunca

2. Sigo disfrutando de las mismas cosas de siempre:

- 0 – Ciertamente, igual que antes
- 1 – No tanto como antes
- 2 – Solamente un poco
- 3 – Ya no disfruto con nada

3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3 – Sí y muy intenso
- 2 – Sí, pero no muy intenso
- 1 – Sí, pero no me preocupa
- 0 – No siendo nada de eso

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0 – Igual que siempre
- 1 – Actualmente, algo menos
- 2 – Actualmente, mucho menos
- 3 – Actualmente, en absoluto

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 4 – Casi todo el día
- 3 – Gran parte del día
- 2 – De vez en cuando
- 1 – Nunca

6. Me siento alegre:

- 3 – Nunca
- 2 – Muy pocas veces
- 1 – En algunas ocasiones
- 0 – Gran parte del día

7. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquila y relajadamente:

- 0 – Siempre
- 1 – A menudo
- 2 – Raras veces
- 3 – Nunca

8. Me siento lento/a y torpe:

- 3 – Gran parte del día
- 2 – A menudo
- 1 – A veces
- 0 – Nunca

9. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago:

- 0 – Nunca
- 1 – Sólo en algunas ocasiones
- 2 – A menudo
- 3 – Muy a menudo

10. He perdido el interés por mi aspecto personal:

- 3 – Completamente
- 2 – No me cuido como debería hacerlo
- 1 – Es posible que no me cuido como debiera
- 0 – Me cuido como siempre lo he hecho

11. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

- 3 – Realmente mucho
- 2 – Bastante
- 1 – No mucho
- 0 – En absoluto

12. Espero las cosas con ilusión:

- 0 – Como siempre
- 1 – Algo menos que antes
- 2 – Mucho menos que antes
- 3 – En absoluto

13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia y temor:

- 3 – Muy a menudo
- 2 – Con cierta frecuencia
- 1 – Raramente
- 0 – Nunca

14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

- 0 – A menudo
- 1 – Algunas veces
- 2 – Pocas veces
- 3 – Casi nunca

PUNTUACIÓN:

- **ANSIEDAD:** ÍTEMS 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13.

Cada opción puntúa de acuerdo con el valor del dígito que tiene al lado

- **DEPRESIÓN:** ÍTEMS 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

Cada opción puntúa de acuerdo con el valor del dígito que tiene al lado

ANEXO 6. CUESTIONARIO EuroQoL (EQ-5D)

Por favor, haga entrega de este cuestionario al paciente para que pueda responder a las preguntas planteadas.

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades Cotidianas (ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

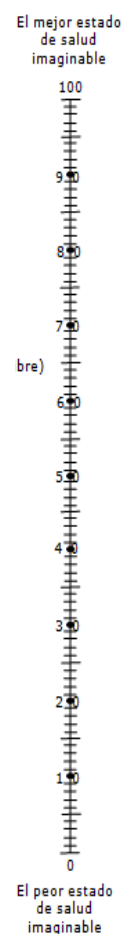
- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

**TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD**

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY

**Su estado
de salud
hoy**

ANEXO 7: INDICE COMORBILIDAD DE CHARLSON.

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldenström y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

En general, se considera

- ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos,
- comorbilidad baja: 2 puntos
- comorbilidad alta > 3 puntos

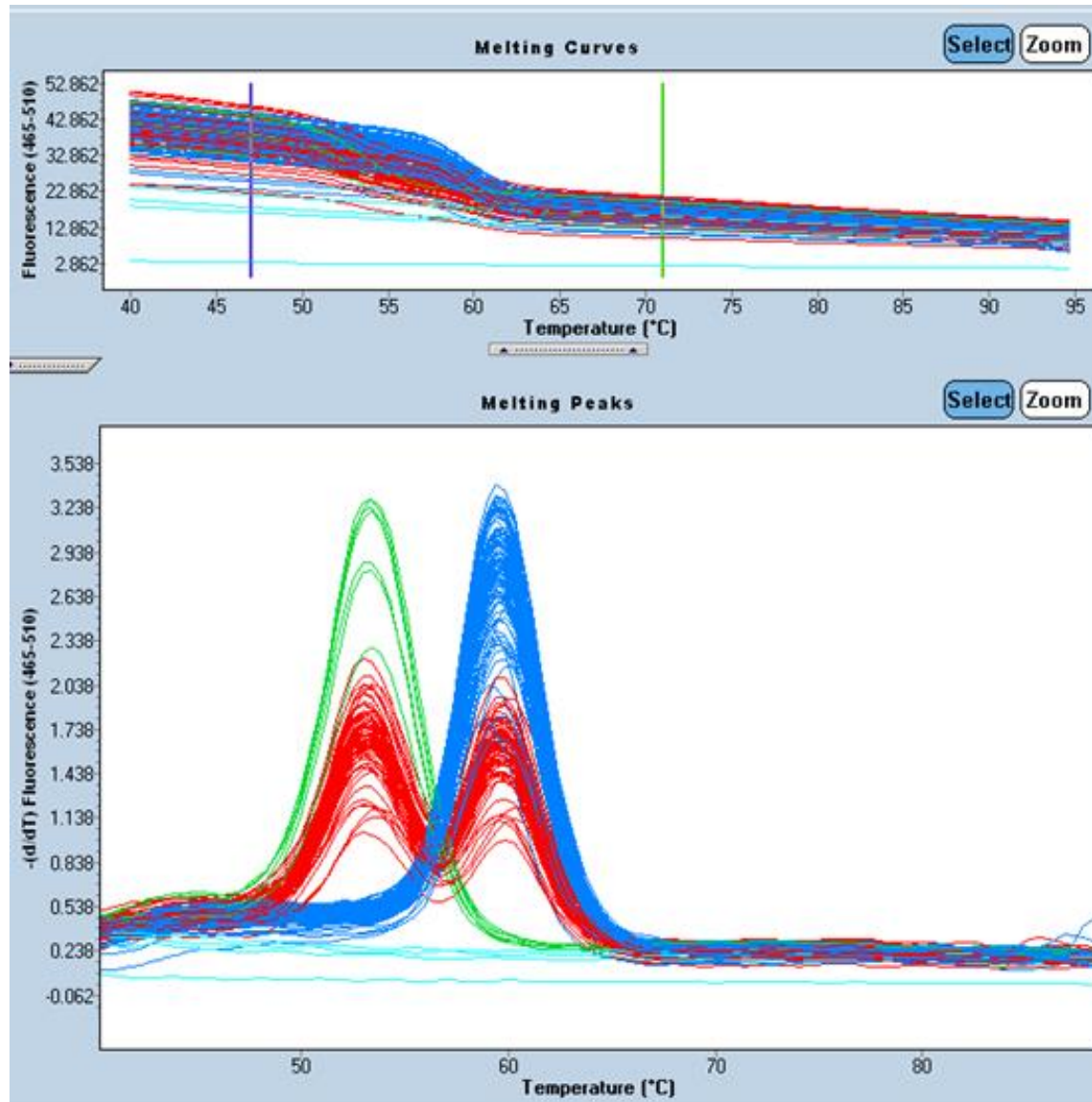
Predicción de mortalidad

- En seguimientos cortos (< 3 años):
 - índice de 0: (12% mortalidad/año);
 - índice 1-2: (26%);
 - índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%).
- En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.).

Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos.

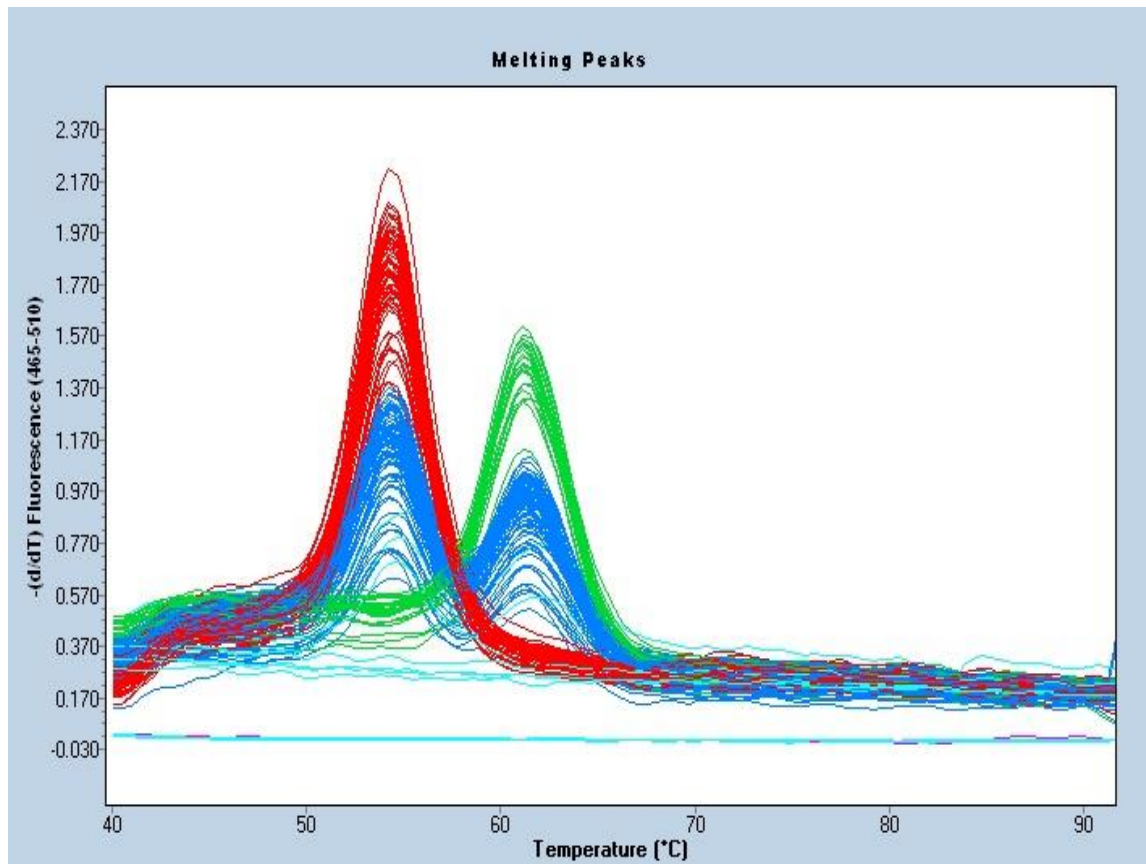
ANEXO 8: CURVAS DE DISOCIACIÓN EN EL EQUIPO LIGHTCYCLER 480® INSTRUMENT DE ROCHE.

Curva genotipado para el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1)



Para el caso del el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) las:

- curvas celestes denotan el alelo mayoritario homocigosis (AA)-referencia
- curvas verdes el alelo minoritario en homocigosis (GG)
- curvas rojas los heterocigotos (AG)

Curva genotipado para el SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT

Para el caso del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT las:

- curvas rojas denotan el alelo mayoritario homocigotos (GG)-referencia
- curvas verdes el alelo minoritario en homocigosis (AA)
- curvas celestes los heterocigotos (AG)

ANEXO 9: CUADERNO RECOGIDA DATOS

Etiqueta identificadora

edad, sexo, historia.

Nivel estudios:

Derivado por:

Capacidad laboral

Baja médica

Habitos tóxicos: Alcohol/Tabaco

Índice abreviado de Charlson

- Enfermedad vascular
- Diabetes
- Epoc
- Insuficiencia Cardíaca/Cardiopatía isquémica
- Demencia
- Enfermedad arterial periférica
- Insuficiencia renal crónica
- Cáncer
-

Diagnóstico principal cuadro doloroso

tratamiento


Especificar tratamiento opioide: en último año Rotaciones y eventos adversos.

reacciones adversas (0 a 10)

- Náuseas
- mareos
- vómitos
- estreñimiento
- insomnio
- prurito
- alucinaciones
- sedación excesiva
- depresión respiratoria
- ¿Ha acudido a urgencias por su dolor en el último año?

Tratamiento intervencionista en último año

ANEXO 10: APROBACION COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION PROVINCIAL DE MALAGA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día: 26/02/2014 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Jose Manuel González Mesa, referido al Proyecto de Investigación: "*Painmodismo genetico (en los genes OPRM1 y COMT) correlación con la efectividad, eficacia y seguridad en pacientes con dolor crónico, músculo esquelético, neuropático o visceral tratados con opiáceos*".

Este Comité lo considera ético y metodológicamente correcto.


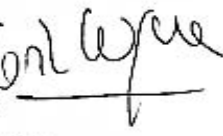
Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología)
Dña. Josefa Castro Barea (Gestión del Conocimiento)
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)
Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria)
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)
Dr. Fermín Mayoral Cieries (UGC Salud Mental)
Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)
Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología)
D. Antonio J. Núñez Montenegro (Subdirección Enfermería)
Dra. Blanca O'Donnell Cortés (UGC Med. Preventiva)
Dra. Mª Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)
Dra. Mª José Torres Jaén (UGC Alergia)
D. José Vallejo Triano (Biblioteca)
Dr. Pedro Valdivielso Felices (UGC Med. Interna)
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)
Dr. Faustino R. Monis Delgado (Médico de Familia)

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 27 de Febrero de 2014.

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Resultados y Discusión

Resumiremos y discutiremos a continuación los principales resultados obtenidos en el estudio.

1. Discusión General.

Las variaciones genómicas condicionan el dolor, entendiendo por él su concepto total. Así, influyen no sólo en la respuesta a la analgesia sino también en la sensibilidad al dolor basal y en el desarrollo de la patología de dolor crónico. En la actualidad se siguen varias líneas de investigación, cuyos genes candidatos son el receptor de la melanocortina-1, la guanosina trifosfato ciclohidrolasa, la superfamilia uridín difosfato glucuronosil transferasa (UGT), la catecol-O-metil transferasa, el receptor opioide μ y algunas isoformas del CYP 450, como CYP2D6, CYP3A5 y CYP2B6. No obstante, se sabe que el dolor crónico es una afección tan compleja, como, por ejemplo, la diabetes, y que el impacto genético total en él involucra a múltiples genes, aunque la investigación se haya centrado en genes único, simplemente, por ser mas fácil obtener conclusiones fiables.

Revisando muy brevemente los genes implicados en mecanismos de producción/recepción del dolor y que condicionan la eficacia de fármacos analgésicos, especialmente los opiáceos, destacar los siguientes hallazgos.

Se sabe que el receptor de la melanocortina-1(MC1R) presenta algunas variantes alélicas no funcionales. Este receptor tiene un papel fundamental en el tipo de melanina producida por los melanocitos, y en cierta manera explica el tipo de color cutáneo. El fenotipo de piel clara y pelirrojo probablemente se debe a una pérdida de función del gen para este receptor. De hecho, un alto porcentaje de los pelirrojos presentan dos o más variantes alélicas inactivas de MC1R. Además, este receptor está involucrado en la inmunomodulación. El MC1R media en la sensibilidad inducida a través del receptor opioide κ , y se sabe que los agonistas de este receptor tipo pentazocina producen una analgesia importante en las mujeres, pero no en los hombres. Así, se ha observado que las mujeres portadoras de dos alelos mutados inactivos del MC1R muestran una gran respuesta a la pentazocina, en contraposición con las mujeres que presentan un solo alelo mutado o ninguna mutación. Esta modulación del dolor específica del sexo sólo se ha observado en el sistema opioide κ .

La investigación farmacogenómica de la analgesia ha conducido a importantes hallazgos, como el del papel de la enzima guanosina trifosfato ciclohidrolasa (GCH1) en el dolor neuropático y en el dolor inflamatorio (Tegeder I, 2006). Esta enzima controla la velocidad de síntesis de la tetrahidrobiopterina (BH4), que es un cofactor esencial que regula el metabolismo de las tres hidrolasas de aminoácidos aromáticos: la fenilalanina-4 hidroxilasa, la tirosina-3-hidroxilasa y la triptófano-5-hidroxilasa. También regula la producción de óxido nítrico.

Los polimorfismos que afectan a la enzima GCH1, en concreto un haplotipo del gen GCH1, se asocian a una disminución en el dolor tras una discectomía radicular por dolor lumbar persistente. Este efecto protector del haplotipo se observó en un 15,4% de la población caucásica analizada (n=168) (Tegeder I, 2006). Los individuos sanos que son homocigotos para este haplotipo muestran una menor sensibilidad al dolor experimental, ya que expresan el GCH1 menos que los controles. Por tanto, la tetrahidrobiopterina (BH4) es un regulador intrínseco de la sensibilidad y la cronicidad del dolor, y la enzima GCH1 es un marcador de estos rasgos.

No podemos olvidar los estudios realizados con algunas isoformas del CYP 450, en especial con CYP2D6. Esta isoforma es altamente polimórfica (se conocen más de 80 variantes alélicas) y participa en el metabolismo de algunos analgésicos como la codeína, el tramadol, la oxicodona y el dextrometorfano. Los individuos que presentan dos alelos funcionantes normales o wild-type se denominan metabolizadores extensivos. En contraste, los portadores de dos alelos no funcionantes (8-10% de los caucásicos) se denominan metabolizadores pobres y presentan un mayor riesgo de efectos adversos con algunos fármacos, como los antiarrítmicos, y de fallo terapéutico de aquellas moléculas que son profármacos de metabolitos activos (p. ej. la codeína y el tramadol). A su vez, algunas variantes alélicas llevan a la duplicación o multiplicación de la enzima, y sus portadores son denominados metabolizadores ultrarrápidos. Aproximadamente el 3% al 5% de la población caucásica son metabolizadores ultrarrápidos.

La codeína es un profármaco que tiene mucha menor afinidad por los receptores opioides μ que la morfina, cuya O-desmetilación por CYP2D6 origina la morfina. En la práctica clínica se observa una gran variabilidad interindividual en la respuesta a la codeína, y en torno aun 10% de la población caucásica no obtiene beneficio del tratamiento, o sólo mínimo. Por otro lado, los portadores de una duplicación o multiplicación del gen pueden presentar toxicidad importante tras una dosis normal de codeína. Así, se ha observado que el genotipo CYP2D6 ultrarrápido conduce a concentraciones plasmáticas de morfina y sus glucurónidos que son un 50% de las que presentan a igualdad de dosis los metabolizadores extensivos (Kircheheiner J, 2007). En cuanto al tramadol, hay que considerar que su actividad analgésica es el resultado de la acción sinérgica de sus dos enantiómeros y de sus metabolitos activos. Los metabolizadores pobres prácticamente no muestran concentraciones del metabolito activo, en comparación con los individuos heterocigotos, los metabolizadores extensivos y los ultrarrápidos. En los metabolizadores pobres, la probabilidad de no obtener respuesta aumenta más de cuatro veces.

En cuanto a la analgesia mediada por fármacos no opioides, hay que considerar que varios de los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, el diclofenaco, el naproxeno y el piroxicam, se metabolizan mediante la isoforma CYP2C9. Esta isoforma es polimórfica, presentando los alelos *2 y *3 menor actividad que el alelo salvaje *1. De hecho, se ha observado que los pacientes que presentan los dos alelos CYP2C9*3 muestran un aclaramiento reducido de la forma racémica S-ibuprofeno, y esta reducción en el parámetro farmacocinético se acompaña de un aumento en la actividad farmacodinámica.

Debido a esta complejidad genética el conocimiento en este campo es todavía aún muy pequeño. A pesar de esta falta de conocimiento, hoy por hoy, se considera que las mutaciones del gen OPRM1, que codifica para el receptor opioide μ , y COMT que codifica la enzima catecol-O-metil transferasa, son las únicas con repercusión clínica relevante y en vías de ser demostradas con claridad.

Por este motivo nos hemos centrado sólo en dos polimorfismos de un único nucleótido (SNP) el **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y el SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT**. A continuación intentaremos resumir de forma sistemática los principales hallazgos de este estudio, comentando y discutiendo los resultados obtenidos para facilitar el seguimiento de esta memoria.

1.2. SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT.

Aproximadamente de un 10% a un 15% de la población caucásica son polimórficos para la mutación A118G situada en el exón 1 del gen OPRM1. Este polimorfismo modifica la activación cortical nociceptiva (Lötsch J, 2006), pero no la no nociceptiva, de manera que contribuye de manera significativa a la variabilidad en la sensibilidad al dolor.

El polimorfismo de un único nucleótido (SNP) A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el **gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1)** ha constituido hasta el momento actual la variable farmacogenética de los receptores opioides μ 1 más estudiada.

En este caso el alelo ancestral (wild type) A (existente en condiciones de normalidad) es sustituido por el alelo G. La aparición del alelo G en el exón 1 del receptor OPRM1, conocida también como A118G (N40D, o Asn40Asp), origina la sustitución de la asparagina (Asn) que normalmente aparece en el residuo 40 del aminoácido por ácido aspártico (Asp), con la consiguiente pérdida de N-glicosilación en la zona extracelular del receptor.

El polimorfismo **A118G**, tiene una frecuencia del 11 al 17% en la población caucásica.

Existen estudios que evalúan el efecto del **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G)** sobre la eficacia analgésica de los opioides y sus efectos secundarios.

En este polimorfismo, los portadores del **alelo rs1799971 (G)** se han relacionado con una mayor sensibilidad al dolor y la necesidad de mayores requerimientos de opioides para conseguir el efecto analgésico (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs1799971>).

Podríamos explicar este efecto por que el **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G)**, induce un cambio en el receptor opioide (debido a la pérdida de N-glicosilación en la zona extracelular del receptor) que conlleva a nivel molecular el desarrollo de una afinidad para la β endorfina, una menor actividad para los ligandos exógenos y la alteración en la transducción una vez activado el receptor con producción alterada de RNAm, esto es, una dificultad/retraso en la transmisión del reporte de activación de los receptores μ , lo que se puede traducir en una falta de la sensación de analgesia mediada por la activación opioide μ 1.

A nivel clínico la presencia de este receptor mutado (“defectuoso”) aporta una **mayor sensibilidad al dolor**, que supone la **necesidad de dosis mayores de opioides para alcanzar analgesia**. Por ejemplo, en un contexto postoperatorio (intenso dolor agudo) se ha descrito que los pacientes portadores del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) precisan mayores dosis de morfina o de fentanilo para alcanzar un nivel óptimo de analgesia.

Además, los homocigotos (GG) para el alelo A118G responden menos a la morfina 6-glucurónido (el principal metabolito activo de la morfina) respecto a los heterocigotos (AG) y los homocigotos para la forma natural-salvaje (wild type) del gen (AA). Se han realizado diversos trabajos (Stamer UM, 2007), algunos de ellos en mujeres histerectomizadas y en pacientes con artroplastia de rodilla, que han confirmado la menor sensibilidad a la respuesta opioide en los sujetos homocigotos 118GG. Sin embargo, no hay una traslación rápida y directa de este tipo de datos a la práctica clínica, ya que los resultados en cuanto a la conversión de la disminución en la respuesta a un aumento en el requerimiento de dosis son controvertidos. De hecho, este polimorfismo no sólo influye sobre la respuesta a la morfina y a su metabolito 6-glucurónido, sino que también interviene en la respuesta a la oxicodona y al alfentanilo, entre otros (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs1799971>).

En un estudio (Oertel BG, 2006) se observó que los pacientes homocigotos para la mutación (GG) requirieron concentraciones de alfentanilo entre 2 y 4 veces mayores para mostrar una analgesia similar a los individuos wild-type (AA).

Pero, al mismo tiempo, y siempre y cuando la aparición de estos síntomas dependa de la activación de los receptores opioide $\mu 1$, la susceptibilidad a desarrollar reacciones adversas, será también menor.

Así, se ha descrito que los portadores del alelo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) presentan **una menor incidencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal y de depresión respiratoria** (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs1799971>).

Los resultados son, en principio, discordantes, probablemente por falta de uniformidad en los criterios de selección y medida utilizados, pero en un reciente metaanálisis, la presencia del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) (la mutación GG) aparece como protectora para la aparición de náuseas y vómitos (Walter C., 2009). Pero para el estreñimiento no se ha encontrado asociación con el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G).

Y, analizando la depresión respiratoria asociada al tratamiento con alfentanilo, se halló que en los individuos con doble mutación (GG) eran necesarias concentraciones de 10 a 12 veces mayores de alfentanilo para observar el mismo grado de depresión respiratoria que en los pacientes sin mutación (AA) (Oertel BG, 2006).

Finalmente en los portadores del alelo rs1799971 (G) se ha observado una **mayor predisposición al desarrollo de comportamientos compulsivos y de dependencia al alcohol y opiáceos** que los portadores de los dos alelos rs1799971 (A) ancestrales (wild type o naturales o salvajes).

La enzima catecol-O-metil transferasa (COMT) metaboliza distintas aminas biogénicas, entre las que se encuentran catecolaminas tales como la dopamina y la noradrenalina presentes en la corteza prefrontal cerebral y las vías descendentes transmisoras del dolor modulando la percepción de la sensación dolorosa al iniciar mecanismos inhibidores de la nocicepción en las que las catecolaminas noradrenalina y dopamina juegan un papel fundamental. Este sistema está influenciado genéticamente a través de los factores que modifican a la enzima COMT, encargada de metabolizar a los neurotransmisores básicos a nivel central.

El polimorfismo **SNP del gen de la enzima COMT** de mayor relevancia está constituido por la variante **SNP G472A / db SNP rs4680 (A)** (conocido también como **polimorfismo COMT Val158Met o G472A**) (tomado de <http://www.snpedia.com/index.php/Rs4680>).

En este caso el alelo ancestral (natural o salvaje) G (existente en condiciones de normalidad) es sustituido por el alelo A. El alelo G, es la primera base del triplete GTG, codificante para el aminoácido valina (**G-Val**), mientras que el alelo A forma el triplete ATG que codifica para metionina (**A-Met**). Dado que el gen presenta un procesamiento alternativo, el aminoácido correspondiente al codón del ARNm se sitúa en el residuo 108 (en la forma soluble de la enzima S-COMT) o en el 158 (en la forma de la enzima unida a membrana (MB-COMT) de la proteína. La aparición del alelo A, induce, por tanto, un cambio de Valina por Metionina en el aminoácido 108 o en el 158 del receptor COMT.

Este polimorfismo es de tipo funcional, estando tanto el alelo ancestral wild type G como el alelo alternativo mutante A en amplia distribución en casi todas las poblaciones en las que ha sido estudiado. El polimorfismo natural **G-Val se relaciona con la existencia de actividad incrementada de la COMT y bajos niveles de dopamina extraneuronal** a nivel de la corteza prefrontal comparada con el polimorfismo A-Met.

El **polimorfismo COMT Val158Met o G472A**, tiene una frecuencia del 14% en la población caucásica.

El metabolismo de las catecolaminas en homocigotos para el gen natural salvaje (Val) GG es hasta 4 veces mayor lo que implica niveles mayores de metabolismo inter-sináptico que se han

asociado con funciones de memoria, ansiedad, y sensibilidad al dolor. Por el contrario, la existencia del alelo mutante A (Met) supone una menor tasa de actividad (al menos una reducción de 4 veces) de la COMT, junto a una mayor tasa de degradación para la enzima COMT respecto a la considerada actividad basal normal correspondiente al alelo ancestral G (Val) (tomado de <http://www.snpedia.com/index.php/Rs4680>).

Los portadores de los dos alelos **SNP rs4680 (G)** ancestrales naturales (wild type) (GG) no portadores de la mutación, al presentar una **mayor actividad enzimática COMT**, tienen **niveles inferiores de dopamina prefrontal**, son **menos sensibles al dolor (tienen un umbral al dolor más alto)** (la prensa sensacionalista lo llamó “el gen de la tolerancia al dolor”) y presentan una **mejor capacidad de recuperación del estrés y de respuesta a los estímulos aversivos**. Por el contrario, los sujetos con polimorfismo **A (Met)**, y sobre todo la existencia de los dos alelos polimórficos de forma homocigota (AA), presentan una **menor actividad de la COMT** y por tanto una **menor capacidad para metabolizar monoaminas** y, por tanto, **niveles más elevados de dopamina**, un **menor umbral del dolor que implica un incremento de la sensibilidad al dolor** de 1,5 veces y una **mayor vulnerabilidad al estrés** (Zubieta JK, 2003). Además este polimorfismo tiene una estrecha relación con el sistema opioide ya que en los individuos homocigotos para el alelo Met158 Met (fenotipo AA) presentan una baja activación del sistema de respuesta analgésica opioide (Zubieta J.K.,2003). Por ello el polimorfismo **SNP G472A / db SNP rs4680 (A)** (denominado también COMT Val158Met) se ha relacionado con la variabilidad individual en la respuesta al dolor (Martínez-Jauand M., 2013).

En los individuos homocigotos para el **SNP rs4680 (A)** COMT se produce una baja activación del sistema opioide durante el estímulo doloroso mantenido. Es un fallo global de la vía descendente inhibitoria. Sin embargo de forma compensadora se activan en otras áreas cerebrales un mayor número de receptores opioides (Jensen KB,2009)

En relación con otros aspectos, los portadores de los dos alelos **SNP rs4680 (G)** ancestrales naturales (wild type) (GG) no portadores de la mutación presentan **menor capacidad de procesar y gestionar la información bajo cualquier circunstancia, y menor capacidad exploratoria** (sería el modelo warrior-procupado), mientras que el polimorfismo **A (Met)** se relaciona con **mayor capacidad de procesar la información bajo cualquier circunstancia, capacidad de memoria y con mayor capacidad exploratoria** (sería el modelo worrier-preocupado).

Además el alelo **G-Val**, se ha relacionado con el desarrollo de esquizofrenia y algunos tipos de cáncer (endometrio y pulmón). Mientras que el alelo **A-Met**, se ha relacionado con el desarrollo de ansiedad y de trombosis venosa (tomado de <http://www.snpedia.com/index.php/Rs4680>).

En este trabajo estudiamos una población de pacientes con dolor crónico en tratamiento prolongado con opioides. Como hemos mencionado con anterioridad, la literatura se ha centrado en el estudio de polimorfismos en situaciones de dolor agudo o postoperatorio, recientemente se intenta vincular la presencia de polimorfismos como marcadores de pronóstico de evolución postoperatoria (Rut M,2014). La administración mantenida de estas sustancias lleva a la aparición de tolerancia y consecuente pérdida de efecto este es soslayable mediante el ajuste de dosis, por eso es imprescindible volver a evaluar al paciente a las pocas semanas del inicio del tratamiento cuando éste a ser prolongado.

Nuestros objetivos fueron, en primer lugar, caracterizar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G)** en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) y **SNP G472A / db SNP rs4680 (A)** en el gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio y determinar la influencia de los SNPs estudiados en la intensidad y afrontamiento del dolor, desarrollo de ansiedad, depresión y en la calidad de vida de los pacientes. Hemos determinado también si la presencia de los distintos fenotipos inducidos por

ambos SNPs se relaciona con el consumo de opiáceos, la necesidad de analgesia de rescate, de rotación y del empleo de técnicas intervencionistas por la falta de eficacia de los opiáceos (o la complejidad del cuadro doloroso) en el tratamiento del dolor de estos pacientes. Así como cuales de los SNP condicionaban el perfil de seguridad de los opioides usados. Y, en base a los datos obtenidos indicaremos el gen y cual o cuales alelos de estos genes se pueden considerar biomarcadores para el uso de estos fármacos con eficacia y seguridad en los pacientes.

2. Análisis descriptivo de la población

En el estudio han participado **189** pacientes con dolor crónico de origen oncológico y no oncológico, de la Unidad de Atención Integral al Dolor del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Recordando los datos principales del protocolo seguido con estos pacientes, fueron pacientes que han mantenido el tratamiento con opioides al menos un año tras superar periodo de adaptación inicial. Todos los pacientes comenzaron el tratamiento en 2013. Para iniciar un tratamiento con opioides los pacientes fueron valorados basalmente con las escalas: EVA, BPI, HADS y EQ5D. La monitorización inicial se realizó a las 8 semanas, facilitando en todo momento, la posibilidad de contactar telefónicamente con la Unidad del Dolor, para resolver cualquier problema derivado del tratamiento.

Durante el periodo inicial el índice global de abandonos estuvo entorno al 20%, superior al descrito en la literatura actual que cifra la tasa de respondedores al tratamiento a largo plazo entorno al 87% con una tasa de abandonos del 13% (Busse JW, 2015). Atribumos esto a que en nuestro medio no es suficiente que el tratamiento reduzca aceptablemente el dolor, además debe aportar una relación ventajosa entre efectos secundarios y el aumento de la calidad de vida de los pacientes.

Los pacientes en tratamiento opioide por dolor crónico han sido evaluados en nuestra Unidad del Dolor anualmente. Hacemos especial énfasis en valorar la intensidad del dolor mediante una escala EVA y determinar su repercusión mediante el cuestionario breve del dolor, también evaluamos el binomio ansiedad / depresión y la calidad de vida, con las escalas HADS y EQ5D, respectivamente. Fue durante esta revisión anual durante el primer semestre de 2014, cuando se puso en marcha el estudio solicitando el consentimiento informado para uso de datos y realización de pruebas del estudio. Una vez valorados los criterios de inclusión y exclusión se procedió a extraer una muestra de sangre para determinar los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP **rs1799971 (G)** en el gen del **receptor opioide μ 1 (OPRM1)** y SNP G472A / dbSNP **rs4680 (A)** en el gen de la **enzima COMT**. Para facilitar el seguimiento de tablas y figuras y del texto explicativo abreviaremos la denominación de estos dos polimorfismos y nos referiremos a ellos en la mayoría de los casos (en los encabezados y títulos seguiremos registrando la denominación completa, como los polimorfismos de los genes **OPRM1** y **COMT**, respectivamente).

2.4. Características de la Población.

Las principales características de los 189 pacientes incluidos en el estudio se resumen a continuación en la tabla 1 y las figuras 1 a 8.

Destacar entre estas características que la edad media de los pacientes a su entrada en el estudio fue de **57,74 \pm 1,04 años** (figura 1), de ellos un 38,6% fueron hombres y un **61,4%**

mujeres (figura 2), mas de la mitad, un 59,8% tenían estudios primarios (figura 3, y un 67,6% se encontraban en situación activa (figura 4).

Entre los antecedentes personales de interés (figura 5) destacar por su mayor frecuencia el consumo de **tabaco (24,9%) y de alcohol (21,2%)**, y la existenciencia de enfermedad vascular (15,9%), insuficiencia renal crónica (7,4%), cáncer (7,4%), diabetes (6,9%) y EPOC (6,3%).

En nuestra población, la mayor parte presentaba un **cuadro doloroso de tipo mixto, un 68%**. Un 27% de los pacientes presentaban un dolor de características nociceptivas, recordemos que en su forma aguda, este dolor tiene una importante función biológica (o evolutiva), nos informa del daño y tiene carácter protector. En su vertiente visceral se presenta como un dolor sordo difícil de localizar y que frecuentemente está acompañado por reacciones del sistema nervioso autónomo. El dolor visceral puede irradiar hasta las correspondientes zonas de Head de la piel ("dolor referido"). Y un 5% de los pacientes presentó dolor de tipo neuropático (figura 6).

La valoración del EVA medio basal al iniciar el seguimiento a la entrada del paciente en el estudio fue de **6,47 ±0,1** y al año de seguimiento valoración del EVA medio fue de **6,39 ±0,14** (tabla 1 y figuras 7 y 8). No encontramos diferencias al analizar los valores EVA basal y anual en función de los alelos de los pacientes tanto del gen OPRM1 como COMT.

La figura 9 muestra la distribución de los polimorfismos SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$, y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT en el total de la población enrolada. Para simplificar su denominación en tablas y figuras los denominaremos sólo como **OPRM1** y **COMT**, respectivamente.

Indicar que los alelos tipificados en relación con ambos genes siguen la distribución habitual en Europa y España, en este sentido, en relación con el **gen OPRM1**, la mayoría de la población es homocigota para los alelos **AA** (salvaje, natural, o wild type), un 60,3%, seguido del heterocigoto AG con un 36,5%, y solo una muestra minoritaria, un 3,2% es homocigótica para los alelos mutados GG (figura 8). Y, en relación con el **gen COMT**, la mayor proporción de la población, casi la mitad, es heterocigota **AG**, un 49,7%, sólo un 35,4% de los pacientes presenta homocigosis para los alelos GG (salvaje, natural, o wild type), y un 14,8% es homocigótica para los alelos mutados AA (figura 9).

En relación con el gen OPRM1 hemos realizado el análisis estadísticos en función de las existencia de los alelos AA, AG y GG, pero dada la escasa proporción de pacientes con homocigosis GG (mutagénica) en el gen OPRM1 en nuestra población, no hemos podido encontrar dato ninguno específica y significativamente relacionado con la existencia de esta mutación GG. Como además, en la literatura, habitualmente se relaciona la aparición del alelo G (en homocigosis o en heterocigosis) con las diferencias de eficacia y la posible aparición de reacciones adversas de los opiáceos y otros fármacos, presentaremos sólo los datos referidos a dos grupos de un lado AA (salvaje-natural o wild type) frente a la existencia de algún alelo mutado, ya sea con presentación fenotípica heterocigótica AG, u homocigótica GG, denominando al conjunto de ambos *G.

Y, por las mismas razones con el gen COMT hemos realizado el análisis estadísticos en función de las existencia de los alelos AA, AG y GG, y presentaremos los datos en relación las tres variantes o bien sólo los datos referidos a dos grupos de un lado GG (salvaje-natural o wild type) frente a la existencia de algún alelo mutado, ya sea con presentación fenotípica heterocigótica AG, u homocigótica AA, denominando al conjunto de ambos *A.

Las características de la población enrolada corresponde al perfil de pacientes atendidos en las Unidades de Atención al Dolor en nuestro país.

Entre los años 2010 y 2011 se llevó a cabo un estudio epidemiológico en el que se recogieron datos de más de 800 pacientes repartidos en 107 unidades de dolor de nuestro país. Entre sus resultados se observa que la edad media de los pacientes era de 59 años. La intensidad media del dolor medido con la escala visual numérica (EVN) fue de 7. El 96,3% presentaba dolor no oncológico en el que predominaba en un 68,6% el dolor musculoesquelético y el 3,7% presentaba dolor oncológico. Las localizaciones más habituales correspondieron a la zona lumbar en el 55,3% (Montero Matamala A. y Samper Bernal D, 2011)

El EVA medio del estudio actual es menor que el EVA media observada en el estudio previamente citado (Montero Matamala A. y Samper Bernal D, 2011) lo que se puede deber a que todos nuestros pacientes han recibido tratamiento opioide al menos durante un año.

Con respecto a los polimorfismos estudiados no se observa diferencias estadísticamente significativas cuando tratamos de relacionar los distintos SNPs con la puntuación obtenida en la escala EVA.

Figura 1. Edad media de toda la población ($57,74 \pm 1,04$ años) y la población en función de los alelos de los genes OPRM1 y COMT.

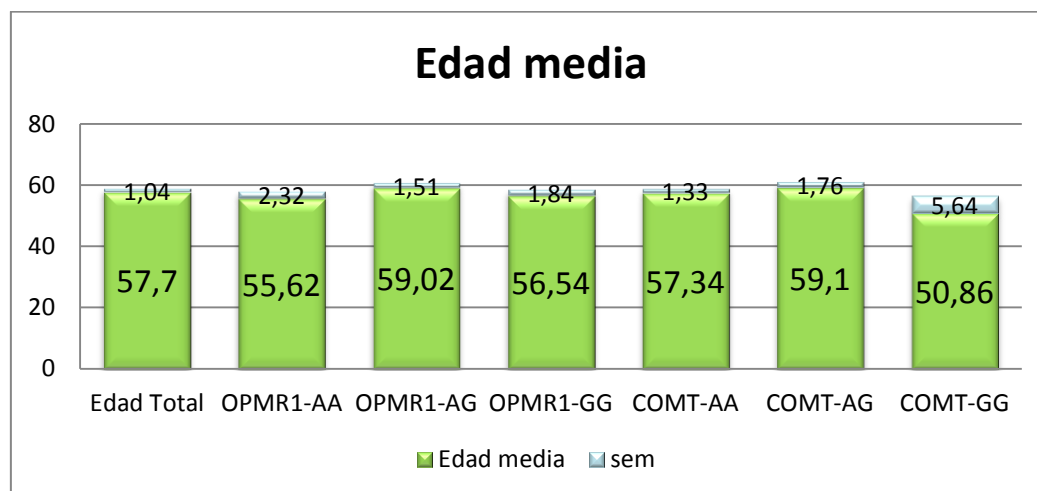


Figura 2. Distribución por género de toda la población.

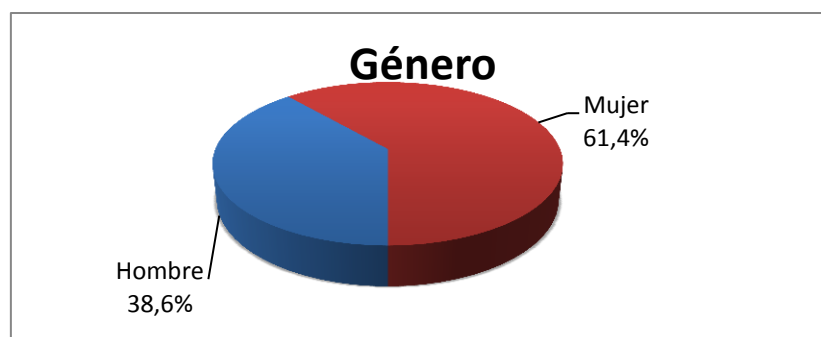


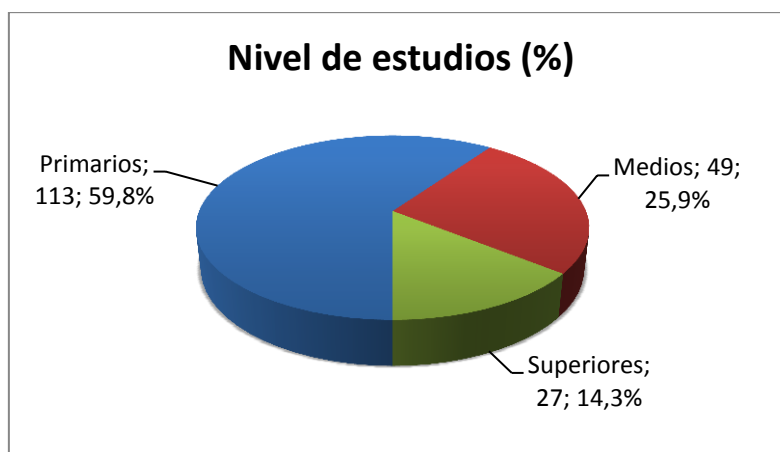
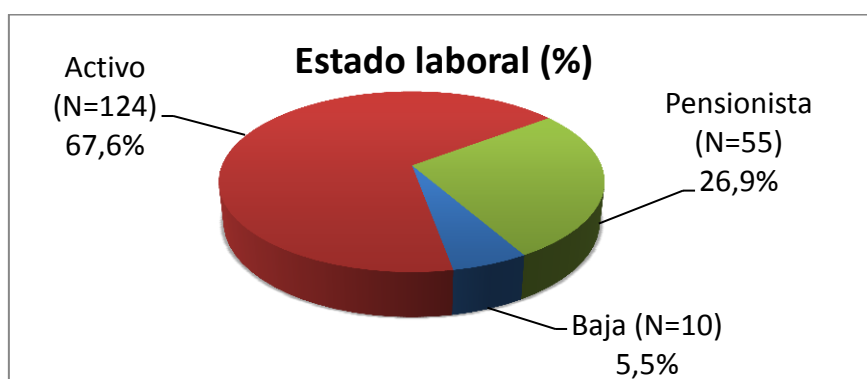
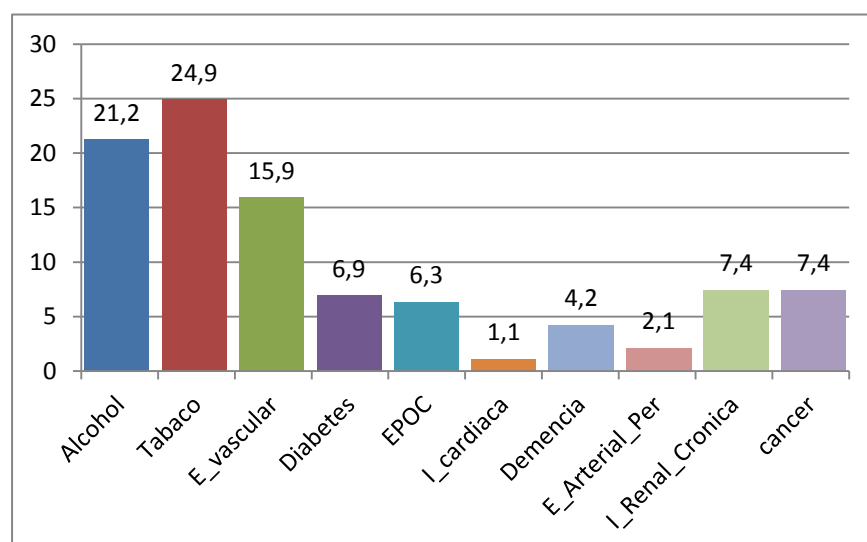
Figura 3. Nivel de estudios en toda la población.**Figura 4. Estado laboral en toda la población.****Figura 5. Antecedentes personales de interés en toda la población.**

Figura 6. Síndromes dolorosos principales.

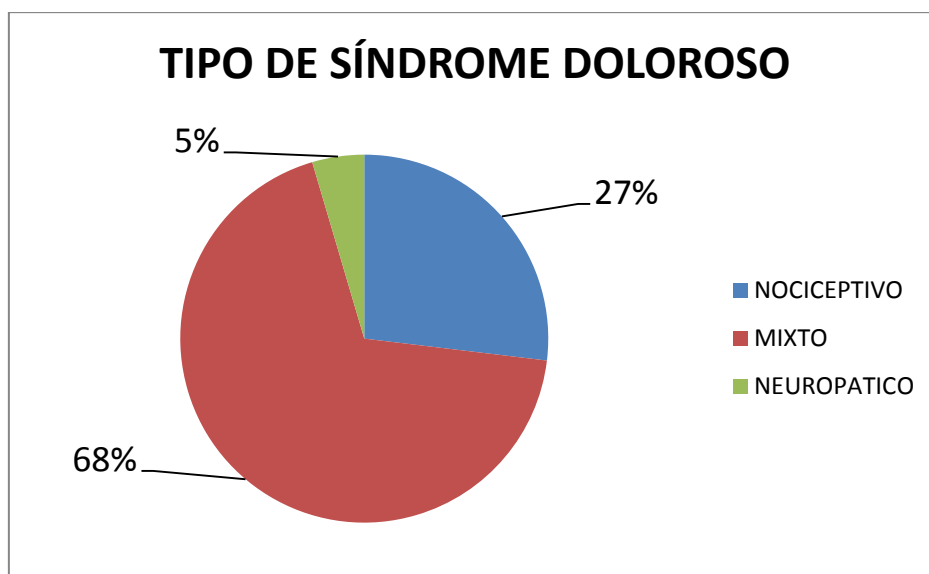


Tabla 1. EVA medio de toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT.

A. Genotipo OPRM1

					Intervalo de confianza para la media al 95%	
Genotipo OPRM1		N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior
EVA basal	AA	113	6,35	0,14	6,08	6,63
	AG	69	6,58	0,19	6,21	6,95
	GG	7	7,29	0,57	5,90	8,67
	Total	189	6,47	0,11	6,26	6,69
EVA al año	AA	113	6,37	0,18	6,02	6,72
	AG	69	6,39	0,22	5,95	6,84
	GG	7	6,71	0,87	4,60	8,83
	Total	189	6,39	0,14	6,12	6,66

B. Genotipo COMT

					Intervalo de confianza para la media al 95%	
Genotipo COMT		N	Media	±sem	Límite inferior	Límite superior
EVA basal	AA	29	6,45	0,26	5,91	6,98
	AG	90	6,43	0,15	6,13	6,74
	GG	70	6,53	0,19	6,15	6,90
	Total	189	6,47	0,11	6,26	6,69
EVA al año	AA	29	6,69	0,37	5,94	7,44
	AG	90	6,22	0,21	5,80	6,64
	GG	70	6,49	0,20	6,08	6,89
	Total	189	6,39	0,14	6,12	6,66

Figura 7. EVA medio de toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT.

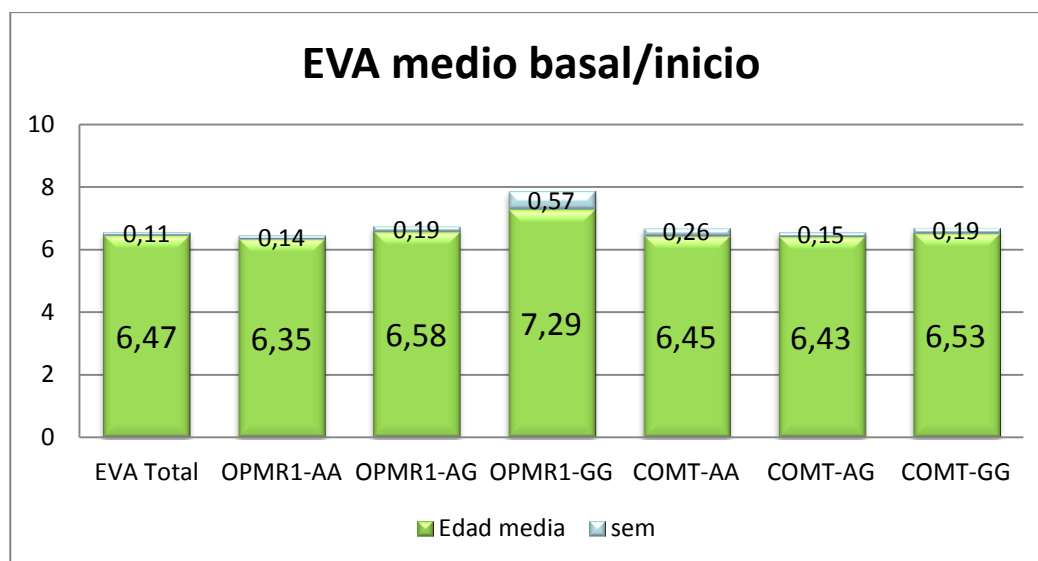


Figura 8. EVA medio de toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT.

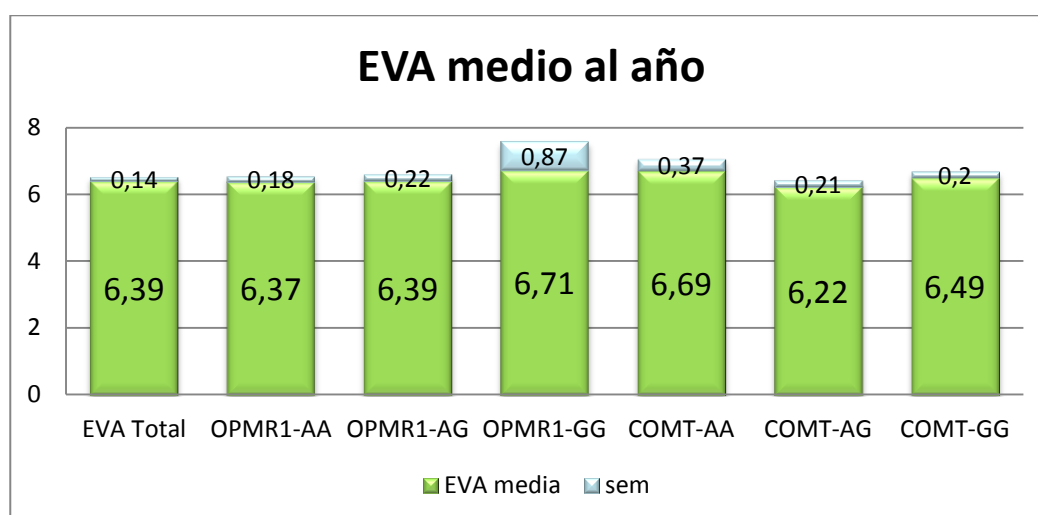
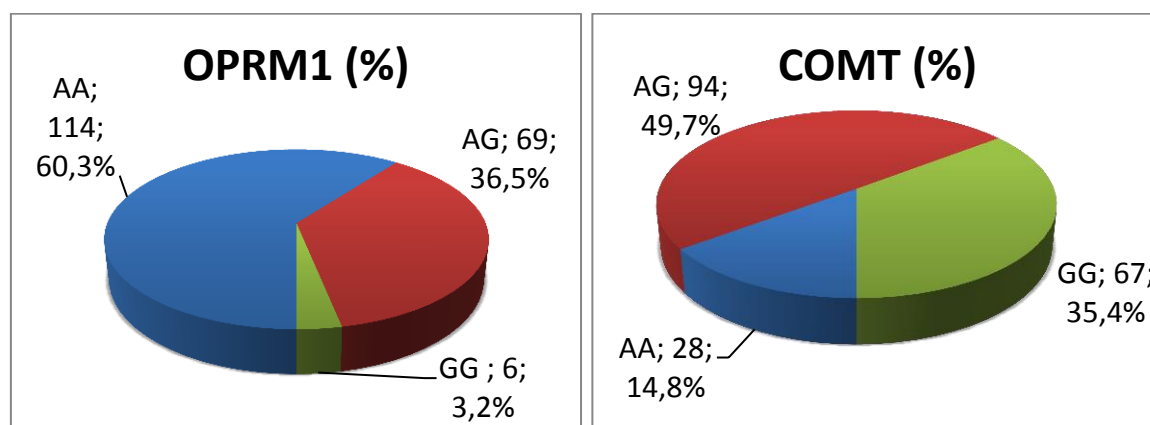


Figura 9. Distribución de genotipos OPRM1 y COMT en toda la población.



2.5. Edad, Género, Equilibrio Hardy-Weinberg y genotipos esperados en base a HapMap.

En el lenguaje de genética de poblaciones, la ley de Hardy-Weinberg afirma que, bajo ciertas condiciones, tras una generación de apareamiento al azar, las frecuencias de los genotipos de un locus individual se fijarán en un valor de equilibrio particular.

La comprobación de la desviación del principio de Hardy-Weinberg (PHW) se suele llevar a cabo utilizando la prueba χ^2 de Pearson, utilizando las frecuencias genotípicas observadas que se han obtenido de los datos y las frecuencias genotípicas esperadas obtenidas mediante el PHW.

La hipótesis nula es que la población tiene proporciones de Hardy-Weinberg, y la hipótesis alternativa es que la población no tiene proporciones de Hardy-Weinberg.

Tabla 2. Equilibrio Hardy-Weinberg en la población estudiada

OPRM1	Frecuencias Observadas	Frecuencias Esperadas	χ^2	p-valor
AA	114 (60,32%)	116,68 (61,73%)	1,34	0,5119
AG	69 (36,51%)	63,64 (33,67%)		
GG	6 (3,17%)	8,68 (4,59%)		

COMT	Frecuencias Observadas	Frecuencias Esperadas	χ^2	p-valor
AA	28 (14,8%)	29,76 (15,75%)	0,29	0,8665
AG	94 (49,7%)	90,48 (47,87%)		
GG	67 (35,4%)	68,76 (36,38%)		

En ambos genotipos no se rechaza la hipótesis nula, y por lo tanto, se cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg (tabla 2).

Existe una distribución característica de cada SNP en función del género, este hecho parece ser un elemento determinante en la respuesta al dolor. Un mismo polimorfismo puede tener distintas consecuencias en función del género.

En nuestra población para el polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1), los individuos que presentan el polimorfismo (*G) son para cada género respectivamente 68,0% en las mujeres y 32% en hombres (figura 10).

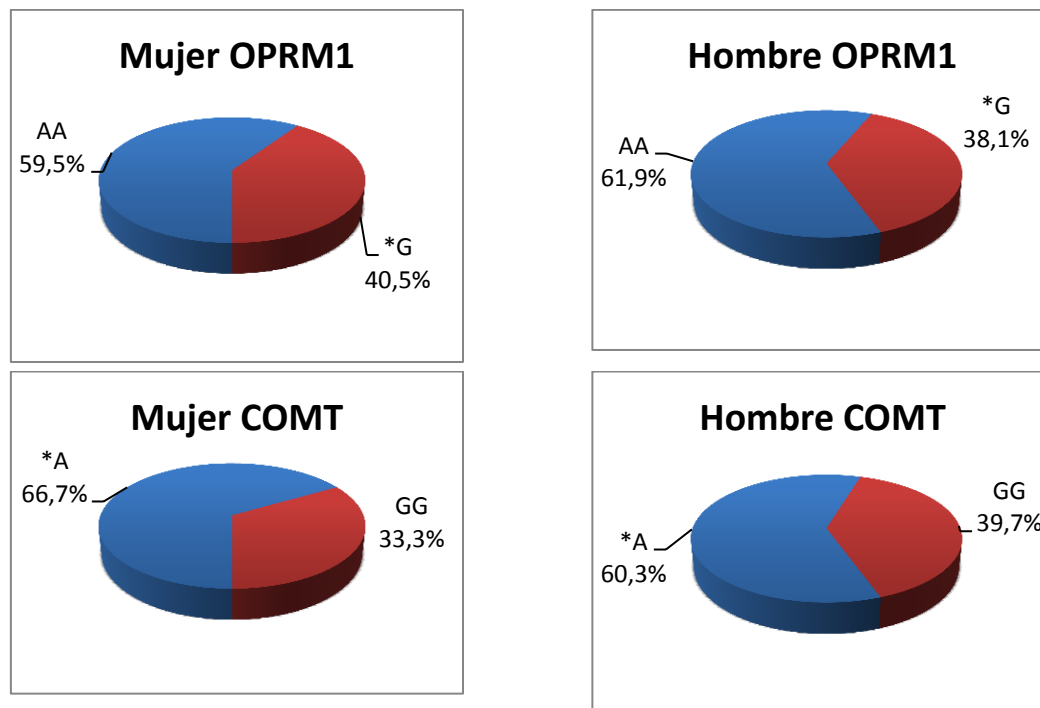
En el caso del polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT los individuos que presentan el polimorfismo (*A) son para cada género respectivamente 68,9% en las mujeres y 31,1% en hombres (figura 10).

Existen estudios observacionales que apoyan la distinta respuesta al trauma en función del sexo. Ante una liberación masiva de endorfinas se puede desarrollar como efecto secundario un síndrome de dolor musculoesquelético (SDME) generalizado. Los individuos *G para el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) poseen un receptor μ disfuncional (N40D) que induce una menor respuesta a los opioides, teóricamente deberían desarrollar menos síndrome de dolor muscular-esquelético, pero además se ha observado que el desarrollo del síndrome es menor en mujeres y mayor en hombres, los mecanismos que subyacen a este hecho deben aún ser dilucidados (Linnstaedt SD,2015).

El SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT va a configurar un mapa cerebral en el que la concentración de dopamina sufre variaciones ostensibles. Este hecho hace que sobre las diferencias atribuibles al sexo se añadan las derivadas de la concentración de neurotransmisores y que en ocasiones varíen los resultados en función del género. Aunque la actividad cognitiva en individuos sanos se asocia con diferencias de género, cuando estamos en presencia del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT tendremos una enzima COMT disfuncionante y por tanto un nivel mayor de dopamina en el cortex prefrontal. Este hecho mejorará algunas funciones cognitivas, como la fluidez verbal. En este caso concreto se ha descrito que mejora la fluidez verbal en hombres ya que aumenta el neurotransmisor en un área menos desarrollada en el sexo masculino (Soeiro-De-Souza MG, 2013).

A pesar de no observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros es interesante considerar la influencia del sexo en las manifestaciones del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT. Las variaciones genéticas de la COMT contribuyen al desarrollo de conductas distintas de afrontación al dolor en animales de laboratorio y en medidas objetivas de la intensidad del dolor cuando nos trasladamos al terreno de la práctica clínica humana. Sabemos que la variante primitiva de la COMT o enzima normo-funcionante se asocia con una mayor sensibilidad a la capsaicina en ratones hembras y de igual modo en humanos. La enzima COMT disfuncionante, resultado del SNP, originaría una mayor percepción del dolor inducida por capsaicina en mujeres, pero no en hombres. Estos hallazgos señalan la colaboración y participación de la COMT en el proceso de percepción dolorosa y la importancia del género en el contexto de distintas variantes genéticas (Belfer I, 2013).

Figura 10. Distribución de genotipos OPRM1 y COMT en toda la población en función del sexo.



SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1):

*G: 68,0% Mujeres y 32% Hombres

SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT:

*A: 68,9% Mujeres y 31,1% Hombres

Genotipos observados y esperados de los polimorfismos de un único nucleótido SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT

Se conoce como HapMap el catálogo de variaciones genéticas comunes (también llamadas polimorfismos) que están presentes en la especie humana. Su contenido describe en qué consisten dichas variaciones, en qué sitios del genoma suceden y cómo se distribuyen en las diferentes poblaciones. Las variaciones más comunes son los polimorfismos de nucleótido simple o SNPs (del inglés "Single Nucleotide Polymorphism"), que consisten en una variación de un único nucleótido de la secuencia

Hapmap es la abreviatura de mapa de haplotipos, esto es un proyecto que comenzó a desarrollarse entre los años 2003 y 2006 para permitir la determinación de como la variación en el genoma humano se mueve por vecindarios, como estos vecindarios tienen límites y como esto ocurre de forma distinta en Europa, Asia o América. En el proyecto se caracterizaron con gran detalle 270 muestras de ADN y entender cómo estos vecindarios a veces tan pequeños como un millar de bases y otras tan grandes como cien mil bases y que se extienden por varios cromosomas que los polimorfismos de un solo nucleótido se muevan de forma conjunta. Esto es lo que se denomina desequilibrio de ligamento, y es extremadamente valioso para intentar conocer las relaciones existentes entre variaciones y la enfermedad.

En la tabla 3 se muestran las diferencias entre las frecuencias esperadas en la población europea y la obtenida en nuestra muestra. Aunque las diferencias son mínimas, indicar la ligera mayor frecuencia de aparición de los alelos mutantes AG y GG del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1). Y la ligera mayor frecuencia de aparición de los alelos mutantes homocigóticos AA del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT. Es preciso aumentar el tamaño muestral para poder concluir que realmente en nuestro medio estas diferencias existen y son de relevancia clínica.

Tabla 3. Frecuencia en % de genotipos observados y HapMap-CEU

Genotipo	AA		AG		GG	
	HapMap-CEU	Observadas	HapMap-CEU	Observadas	HapMap-CEU	Observadas
OPRM1 rs 11799971	70.8	60	27.4	36.3	1.8	3.7
COMT rs4680	24.8	15.5	46.0	47.6	29.2	36.9

2.3. Características educacionales y laborales

La población de referencia corresponde a la provincia de Málaga, Valle del Guadalorce y Costa del sol oriental. En el grupo de pacientes estudiados el nivel de estudios era mayoritariamente de estudios primarios o secundarios, y eran escasos los pacientes con estudios superiores (figuras 3 y 11). Y no observamos hechos destacables en relación con el nivel de estudios de los pacientes observándose un patrón de distribución de nivel de estudios similar en la población (figura 11).

En relación con el estado laboral en toda la población, la mayor proporción de la población atendida está integrada en el mundo laboral a pesar de padecer dolor crónico de alta intensidad y seguir tratamiento opioide regularmente. El 67,6% de la población estudiada se encuentra activa lo cual es concordante con la edad media de la población de 57,74 años. Es

destacable la baja proporción de individuos en situación de incapacidad laboral transitoria y de baja laboral. El conocimiento de otros factores como el índice de absentismo laboral sería interesante a la hora de valorar el impacto real del dolor crónico y su tratamiento en nuestra población. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos y el estado laboral en relación con ninguno de los polimorfismos SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) (figura 12).

Con respecto al SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT, entre los pacientes en situación de baja laboral no existe ningún homocigoto para el par de alelos salvajes GG, con enzima normo-funcionante. El 85,7% del grupo GG (homocigotos para el alelo salvaje) están en situación activa y el 14,3% restante pertenece al grupo de pensionistas (figura 12).

Esto se podría deber a la buena respuesta al tratamiento opioide recibido por estos pacientes y a la preservación de los mecanismos neuromoduladores implicados.

Los pacientes portadores del polimorfismo del gen de la COMT en situación de baja laboral constituyen el 11,1% de los casos. En términos estadísticos no se observan diferencias significativas entre los distintos genotipos y el estado laboral (figura 12).

Se ha descrito que la actividad de la enzima COMT muestra una correlación inversa con la intensidad y percepción del dolor. En el tratamiento de una causa frecuente de baja laboral, como es la lumbalgia inespecífica, con variaciones interindividuales tanto en el grado de dolor alcanzado como en la incapacidad posterior, han sido realizados estudios que indican que los individuos portadores de alelos salvajes (GG) que codificaran una enzima normo funcionante presentan un mayor nivel de actividad que los que presentan SNP (AG y AA) (Omair A, 2015).

Figura 11. Distribución de genotipos OPRM1 y COMT en toda la población en función del nivel de estudios.

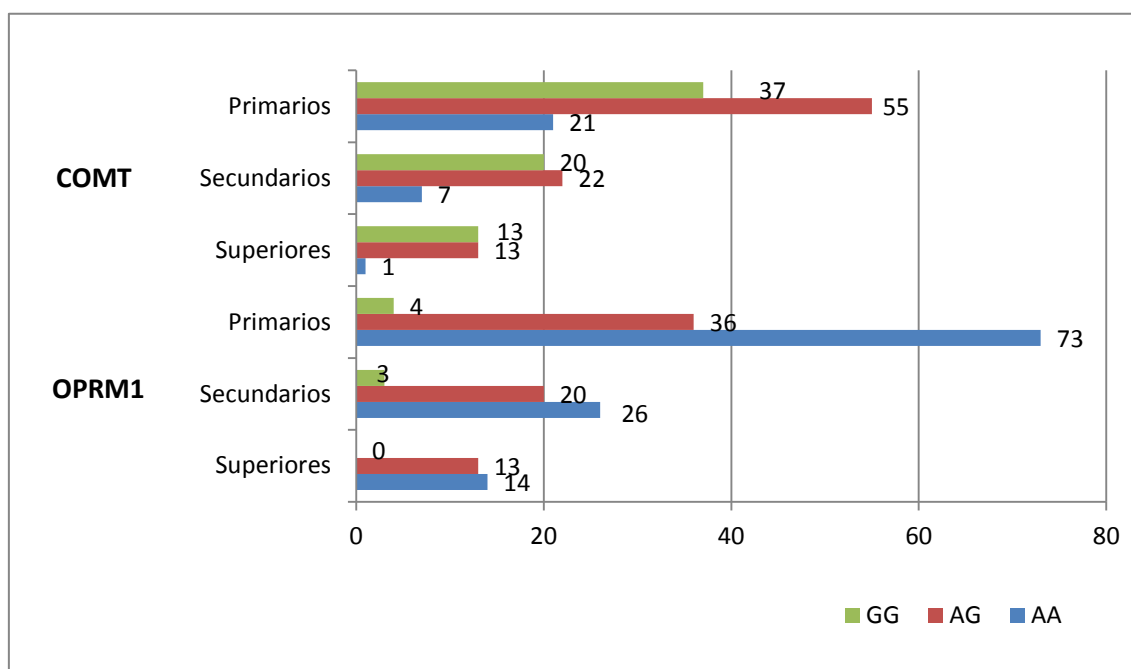
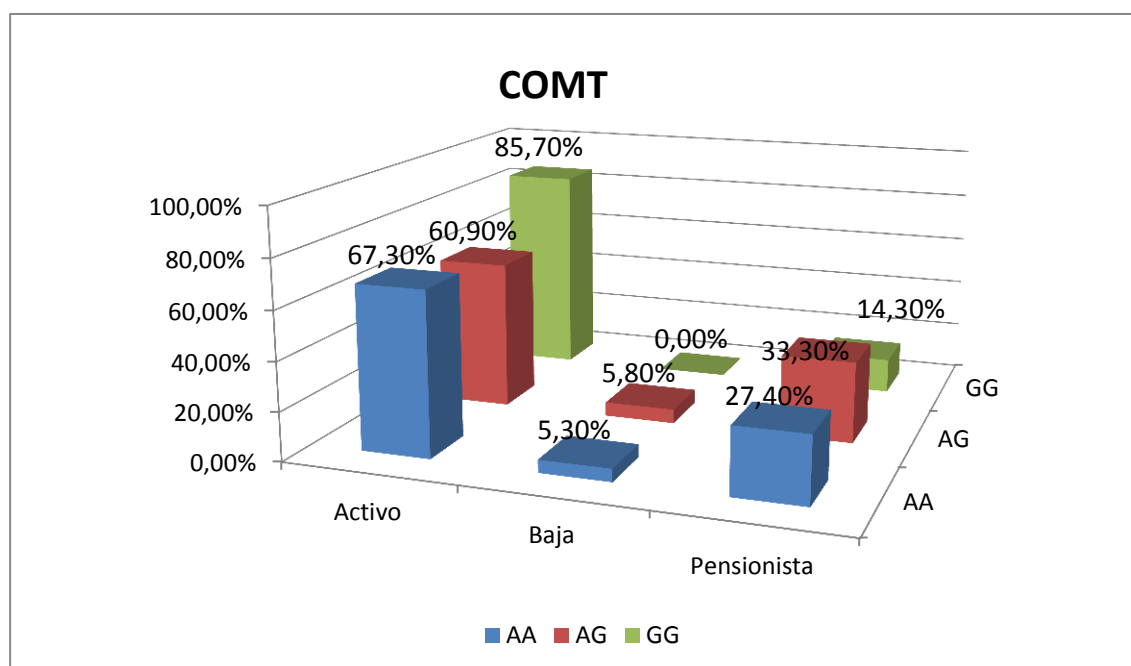
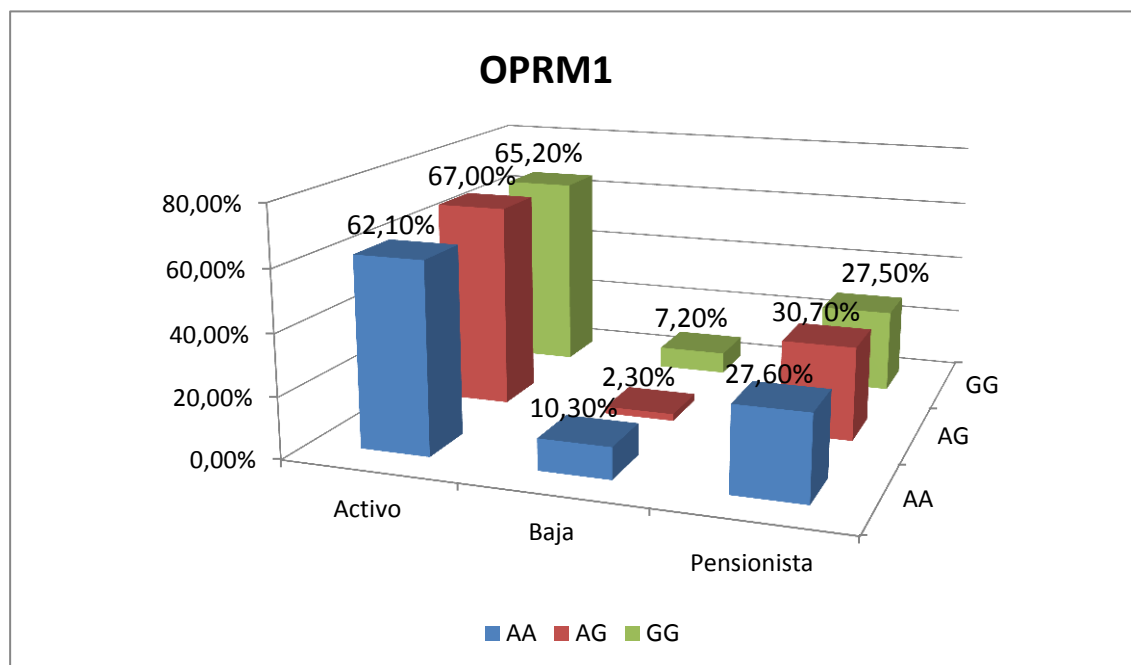


Figura 12. Distribución de genotipos OPRM1 y COMT en toda la población en función del estado laboral.



2.4. Antecedentes personales de interés en toda la población en función del genotipo de los pacientes.

Desde hace mucho tiempo los estudios de dependencias de sustancias se han centrado en el receptor μ opioide. El polimorfismo **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1)** ha sido profusamente estudiado, sin embargo su papel hasta ahora no había sido aclarado, ya que los resultados eran discordantes. Un reciente metaanálisis realizado con población europea y la combinación de más de 25 bases equivalente a un tamaño muestral de 28000 sujetos, indica que el alelo G tiene un efecto protector sobre la dependencia de las sustancias estudiadas (alcohol, opioides, cocaína, cannabis y nicotina) (Schwantes-An, 2015).

En nuestra población probablemente debido al pequeño tamaño muestral no hemos encontrado datos significativos en este sentido al considerar el polimorfismo **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1)** (figura 13 y tabla 4).

La tabla 4 resume los resultados de la relación entre el polimorfismo **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y la incidencia de comorbilidades comparando** dos grupos de individuos, los homocigotos para el gen salvaje del polimorfismo OPRM1 (AA) y el resto de la población homocigota y heterocigota para este SNP (*G), observándose la ausencia de diferencias entre ambos grupos (tabla 4).

En lo que se refiere al polimorfismo **SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT** aunque no observamos tampoco relación ninguna entre los sujetos portadores de las diferentes combinaciones de alelos, tanto el consumo de alcohol como el de tabaco fueron ligeramente mayores en los pacientes portadores de los alelos salvaje-natural o wild type GG (figura 13). En este caso nuestros resultados difieren de algunos estudios que vinculan el hábito tabáquico y el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) del gen COMT en varones (Tochigi M, 2007).

No hemos observado patrones o tendencias significativas que vinculen la comorbilidad y el polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1). El grupo exento de comorbilidad está constituido por 1,5 veces más individuos que presentan el par de alelos ancestral (AA) (figura 14A).

En relación con el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT la tabla 5 expresa la relación entre el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT categorizada en los dos grupos antes mencionados los individuos homocigotos (GG) para el gen salvaje y para el polimorfismo (*A= AG y AA). Observamos que la presencia del alelo salvaje homocigoto GG se relacionaba de forma significativa con la menor ausencia de morbilidad y una mayor incidencia, sobre todo, de comorbilidad alta, por lo que parece que presentar el SNP G472A / db SNP rs4680 (A) protegería de la existencia de comorbilidades (figura 14B y tabla 5A). **El riesgo atribuible para los homocigotos (GG) del gen COMT de padecer comorbilidad es del 14.95%** (tabla 5B).

En nuestra población hemos encontrado un nivel de significación estadística suficiente para vincular a los individuos homocigotos para los alelos GG Naturales del gen COMT con la hipertensión arterial. En este sentido se ha descrito que patologías, como la arteriosclerosis, que constituye un importante problema de salud pública en los pacientes de edad avanzada, surge de una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos. Un reciente estudio realizado en la población Japonesa señala que los individuos homocigotos GG para el SNP rs4680 muestran un alto grado de índice de aterosclerosis (PAI), la asociación tras realizar los ajustes necesarios aparece sobre todo en el sexo femenino (Ko MK, 2012). En la enfermedad

de parkinson la denervación del núcleo estriado varía en función del SNP del gen de la COMT Val 158 Met, según demuestra un estudio realizado para dilucidar la influencia de los polimorfismos de la COMT y los movimientos involuntarios, la presencia del genotipo GG con enzima normo-funcionante constituye un factor de riesgo para la aparición de fenómenos de Wearing-off final de dosis al relacionarse con niveles reducidos de dopamina. La disfunción enzimática del gen COMT con las formas polimórficas AA y AG podría ejercer un efecto compensatorio que reduzca la actividad de los síntomas (Habert MO, 2015).

Con respecto a los hábitos tóxicos, especialmente en la ingesta de alcohol se observa una tendencia que asocia la presencia del hábito con el polimorfismo RS 1799971 del gen OPRM1. En el terreno de las adicciones se ha intentado correlacionar este SNP con el desarrollo de hábito enólico. La baja expresión del receptor observada en los portadores del SNP junto al aumento de consumo en portadores del polimorfismo llevó a diseñar la teoría del receptor opioide deficitario. De este modo se aumentaría la ingesta de alcohol con fines compensatorios. Entre los mecanismos moleculares implicados destaca la baja afinidad del receptor y su respuesta de menor magnitud. Recientes estudios sugieren que este polimorfismo se asocia con consumo de tabaco y alcohol en la población española (Francès F, 2015).

Figura 13. Hábitos tóxicos y polimorfismos de los genes estudiados. Presencia (A) o ausencia de alcohol (NA) y presencia (T) o ausencia de tabaco (/NT).

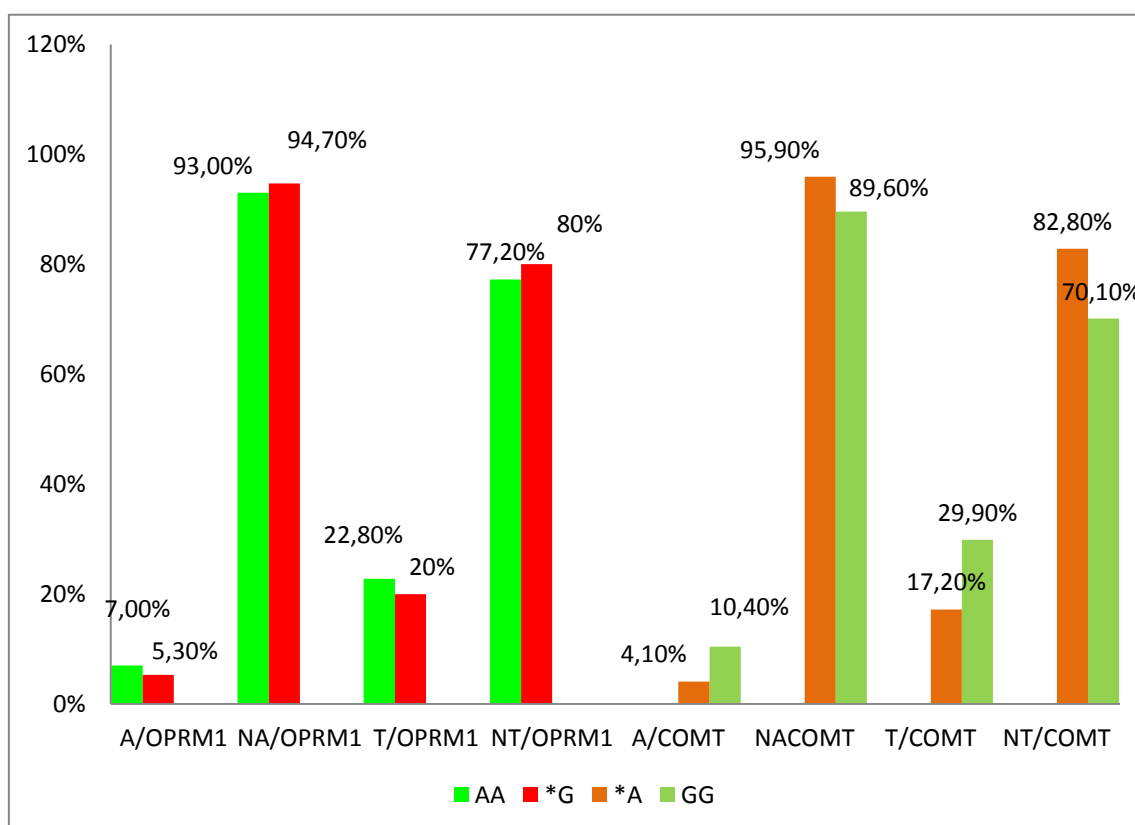


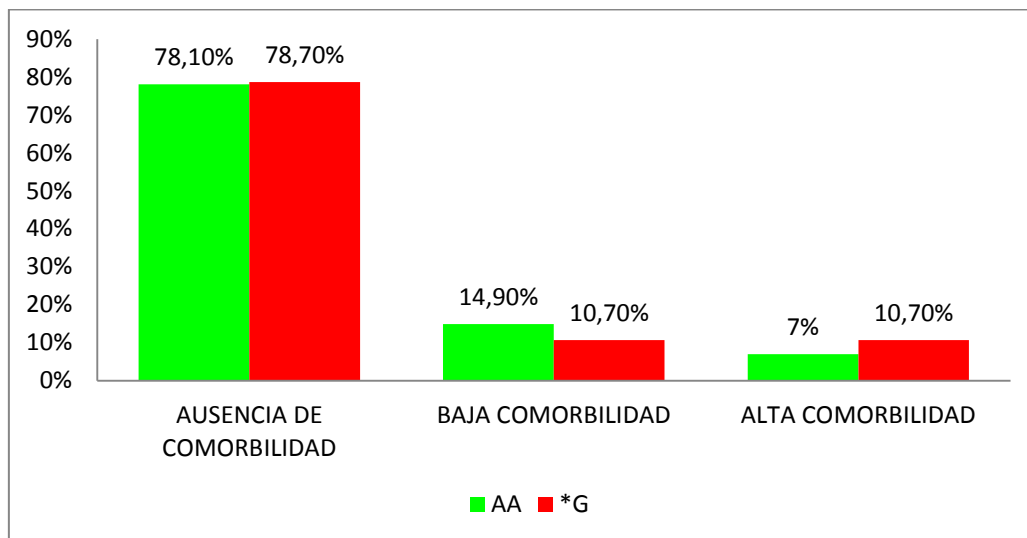
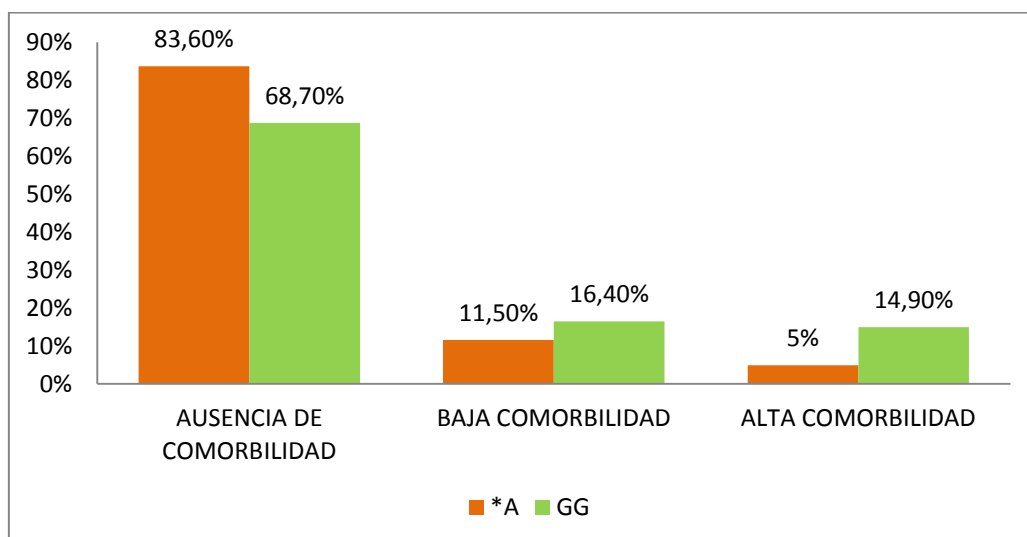
Figura 14. Relación del polimorfismo OPRM1 y COMT y la existencia de comorbilidad.**A. OPRM1****B. COMT**

Tabla 4. SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y la existencia de comorbilidad

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
E VASCULAR				
N	189	114	75	0,4009 (a)
1	49 (25,9%)	27 (23,7%)	22 (29,3%)	
2	140 (74,1%)	87 (76,3%)	53 (70,7%)	
DIABETES				
N	189	114	75	0,8394 (a)
1	30 (15,9%)	19 (16,7%)	11 (14,7%)	
2	159 (84,1%)	95 (83,3%)	64 (85,3%)	
EPOC				
N	189	114	75	1,0000 (a)
1	13 (6,9%)	8 (7,0%)	5 (6,7%)	
2	176 (93,1%)	106 (93,0%)	70 (93,3%)	
I CARDIACA				
N	189	114	75	0,5458 (a)
1	12 (6,3%)	6 (5,3%)	6 (8,0%)	
2	177 (93,7%)	108 (94,7%)	69 (92,0%)	
N	189	114	75	0,5187 (a)
1	2 (1,1%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	
2	187 (98,9%)	112 (98,2%)	75 (100,0%)	
E ARTERIAL PER				
N	189	114	75	0,7147 (a)
1	8 (4,2%)	4 (3,5%)	4 (5,3%)	
2	181 (95,8%)	110 (96,5%)	71 (94,7%)	
I RENAL CRONICA				
N	189	114	75	0,6498 (a)
1	4 (2,1%)	2 (1,8%)	2 (2,7%)	
2	185 (97,9%)	112 (98,2%)	73 (97,3%)	
CANCER				
N	189	114	75	0,7848 (a)
1	15 (7,9%)	10 (8,8%)	5 (6,7%)	
2	174 (92,1%)	104 (91,2%)	70 (93,3%)	
CHARLSON				
N	189	114	75	0,8355 (b)
Media (DE)	0,8 (1,1)	0,8 (1,0)	0,8 (1,3)	
I.C. 95%	(0,6 ; 1,0)	(0,6 ; 1,0)	(0,5 ; 1,1)	
Mediana (Mín/Máx)	0,0 (0,0/5,0)	0,0 (0,0/4,0)	0,0 (0,0/5,0)	
CHARLSON C				
N	189	114	75	0,8107 (c)
Ausencia de comorbilidad	148 (78,3%)	89 (78,1%)	59 (78,7%)	
comorbilidad baja	25 (13,2%)	17 (14,9%)	8 (10,7%)	
comorbilidad alta	16 (8,5%)	8 (7,0%)	8 (10,7%)	

(a) Exacto-Fisher; (b) T-Student independiente; (c) Exacto-Mantel-Haenszel

Tabla 5-A. SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT y la existencia de comorbilidad

rs4680	A*	GG	P-Valor
E VASCULAR			
N	122	67	0,2273 (a)
SI	28 (23,0%)	21 (31,3%)	
NO	94 (77,0%)	46 (68,7%)	
DIABETES			
N	122	67	0,6778 (a)
SI	18 (14,8%)	12 (17,9%)	
NO	104 (85,2%)	55 (82,1%)	
EPOC			
N	122	67	0,5490 (a)
SI	7 (5,7%)	6 (9,0%)	
NO	115 (94,3%)	61 (91,0%)	
I CARDIACA			
N	122	67	0,1183 (a)
SI	5 (4,1%)	7 (10,4%)	
NO	117 (95,9%)	60 (89,6%)	
DEMENCIA			
N	122	67	0,5399 (a)
SI	2 (1,6%)	0 (0,0%)	
NO	120 (98,4%)	67 (100,0%)	
E ARTERIAL PER			
N	122	67	0,0032 (a)
SI	1 (0,8%)	7 (10,4%)	
NO	121 (99,2%)	60 (89,6%)	
I RENAL CRONICA			
N	122	67	0,6159 (a)
SI	2 (1,6%)	2 (3,0%)	
NO	120 (98,4%)	65 (97,0%)	
CANCER			
N	122	67	0,1617 (a)
SI	7 (5,7%)	8 (11,9%)	
NO	115 (94,3%)	59 (88,1%)	
CHARLSON			
N	122	67	0,0184 (b)
Media (DE)	0,6 (1,0)	1,1 (1,3)	
I.C. 95%	(0,5 ; 0,8)	(0,8 ; 1,4)	
Mediana (P25/P75)	0,0 (0,0/5,0)	1,0 (0,0/5,0)	
CHARLSON C			
N	122	67	0,0093 (c)
Ausencia de comorbilidad	102 (83,6%)	46 (68,7%)	
comorbilidad baja	14 (11,5%)	11 (16,4%)	
comorbilidad alta	6 (4,9%)	10 (14,9%)	

(a) Exacto-Fisher; (b) T-Student independiente; (c) Exacto-Mantel-Haenszel

Tabla 5.B. Estimación del riesgo de comorbilidad para el alelo ancestral del gen COMT.

Riesgo individual en los expuestos	31.34
% Riesgo individual en los no expuestos	16.39
%Test de homogeneidad (Chi cuadrado)	4.84
Significación estadística del test de homogeneidad	p < 0.05
Riesgo relativo (estimación puntual)	1.91
Riesgo relativo (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	1.07,3.4
Riesgo atribuible (estimación puntual)	14.95%
% Riesgo atribuible (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	1.63,28,7%
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en expuestos (estimación puntual)	47.7%
% Fracción etiol. del riesgo en exp. (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	6.83,70.64%
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en la población diana (estimación puntual)	24.43%
% Fracción etiol. del riesgo en la pob. diana (est. por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	3.01,41.12%

2.5. Análisis de los Síndromes Dolorosos Principales recogidos.

En los pacientes con dolor crónico se distinguen síndromes en los que predomina claramente el dolor nociceptivo (somático o visceral), neuropáticos o en situaciones en las que se comparten las características fundamentales de cada tipo de dolor (Casals M. y Samper D., 2004).

En el estudio ITACA se describen y analizan las características epidemiológicas, clínicas y la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico no oncológico, con exclusión del dolor neuropático. Destaca patología degenerativa osteomuscular. La mayor intensidad de dolor se registró en pacientes con artrosis, osteoporosis con aplastamiento vertebral y osteoartritis, estando relacionado con el sexo femenino, peor calidad del sueño y con la edad mayor de 70 años. El dolor de menor intensidad estaba relacionado con el sexo masculino, edad menor de 55 años y padecer lumbalgia, dolor visceral e isquémico (Casals M. y Samper D., 2004)

Una encuesta epidemiológica realizada en Unidades de Dolor de nuestro país indica que el 96,3% de los pacientes presentaba dolor no oncológico en el que predominaba en un 68,6% el dolor musculoesquelético y el 3,7% presentaba dolor oncológico. Las localizaciones más habituales correspondían a la zona lumbar en el 55,3% de los pacientes, seguido de las extremidades inferiores. Este hecho es limitante importante de la calidad de vida pues condiciona la capacidad de relación del ser humano (Estudio PANDHORA, 2011).

En nuestra comunidad autónoma los datos apuntan en el mismo sentido la Encuesta de salud realizada en 2007 muestra que entre los problemas de salud crónicos que más personas padecen, destaca el dolor de espalda, cuello, hombro o cintura, que llegó a afectar al 18.1% de la población (19,4% mujeres y 16,7% hombres). La prevalencia de este dolor aumenta progresivamente con la edad pasando de un 4,4% en el grupo de edad más joven (16 a 24 años) al 35,5% en el grupo de edad mayor de 75 años (Alvarez-Gonzalez J, 2013).

Hemos agrupado los síndromes dolorosos en función de sus características principales. Y los diagnósticos poco prevalentes han sido agrupados en síndromes o categorías genéricas.

En nuestra población el 27% de los pacientes presentaba un dolor de características nociceptiva (figura 15). Recordemos que en su forma aguda, este dolor tiene una importante función biológica (o evolutiva), nos informa del daño y tiene carácter protector. En su vertiente visceral se presenta como un dolor sordo difícil de localizar y que frecuentemente está acompañado por reacciones del sistema nervioso autónomo. El dolor visceral puede irradiar hasta las correspondientes zonas de Head de la piel ("dolor referido").

Dentro del grupo de pacientes con dolor nociceptivo, el 88% de los pacientes padecen dolor de origen osteoarticular, fundamentalmente patología degenerativa como la artrosis que afecta a grandes articulaciones o al esqueleto axial. Solo un 4% de nuestra población padece dolor crónico no oncológico de origen visceral, las causas comunes son dolor pélvico crónico, pancreatitis crónica y angina intratable. El dolor miofascial como causa única de dolor nociceptivo aparece en el 3,77% de nuestros pacientes (figura 15).

El dolor mixto es el grupo más amplio de síndromes dolorosos en nuestra población. Comparte características del dolor nociceptivo, pero también signos propios del dolor neuropático (figura 16).

El dolor nociceptivo ha sido descrito ampliamente como resultado de diversas afecciones del sistema músculo esquelético de diversa naturaleza (inflamatorios o degenerativos). El neuropático puede ser provocado por la formación de brotes nociceptivos dentro del disco degenerado (neuropático local), por la presión mecánica de la raíz nerviosa (dolor de raíz nerviosa mecánica), o por la acción de los mediadores inflamatorios liberados por el núcleo pulposo sobre la raíz nerviosa, aún en ausencia de presión mecánica. La suma de dos o más de estos componentes da como resultado síndromes dolorosos complejos denominados mixtos. Como prototipo de dolor mixto recogemos las lumbalgias con radiculopatía asociada o sin ellas. Estas características también están presente en el síndrome de cirugía fallida de columna o síndrome post-laminectomía.

Hemos incluido en este grupo a los pacientes con fibromialgia por sus características diferenciales con respecto a las personas que sufren dolor musculoesquelético secundario a diversas miopatías. En este proceso patológico las alteraciones fisiopatológicas han sido descubiertas en el procesamiento de los estímulos nociceptivos, se ha puesto de manifiesto la existencia de alteración en las respuestas corticales motoras y somato-sensoriales, pudiendo existir una afectación más amplia a nivel central (Montoya P, 2006) (Mhalla A, 2010).

En nuestra población el dolor neuropático como agente único de dolor crónico representa el 5% de los pacientes. Destacan los pacientes con Neuralgia del trigémino que son el doble de pacientes que los que sufren Neuropatía metabólica, esto se debe fundamentalmente al desarrollo de programas de atención a pacientes diabéticos en atención primaria, donde se hace el diagnóstico y tratamiento de los pacientes no refractarios (figura 17).

Los cuadros más frecuentemente estudiados son las neuropatías y polineuropatías, esclerosis múltiple y síndromes de atrapamiento (Gálvez R, 2004). El desarrollo de instrumentos

diagnósticos como el Test NP4, ha puesto de manifiesto la alta prevalencia, hasta un 45%, de este tipo de dolor que hasta ahora infra diagnosticado (Blanco E, 2014).

Figura 15. Distribución el dolor de características nocioceptivas en la población muestral.

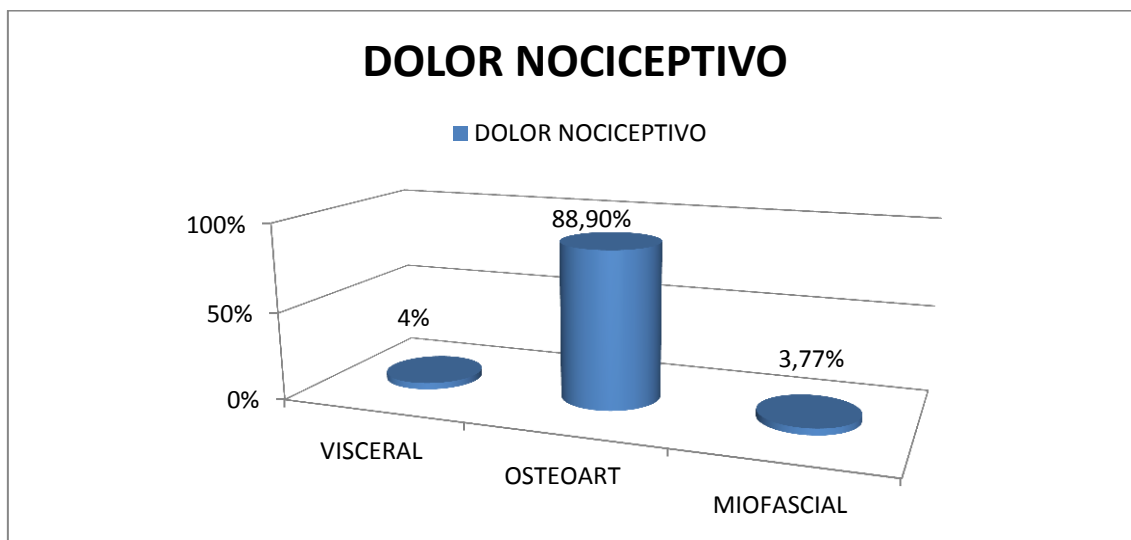


Figura 16. Distribución del dolor de características mixtas en la población muestral.

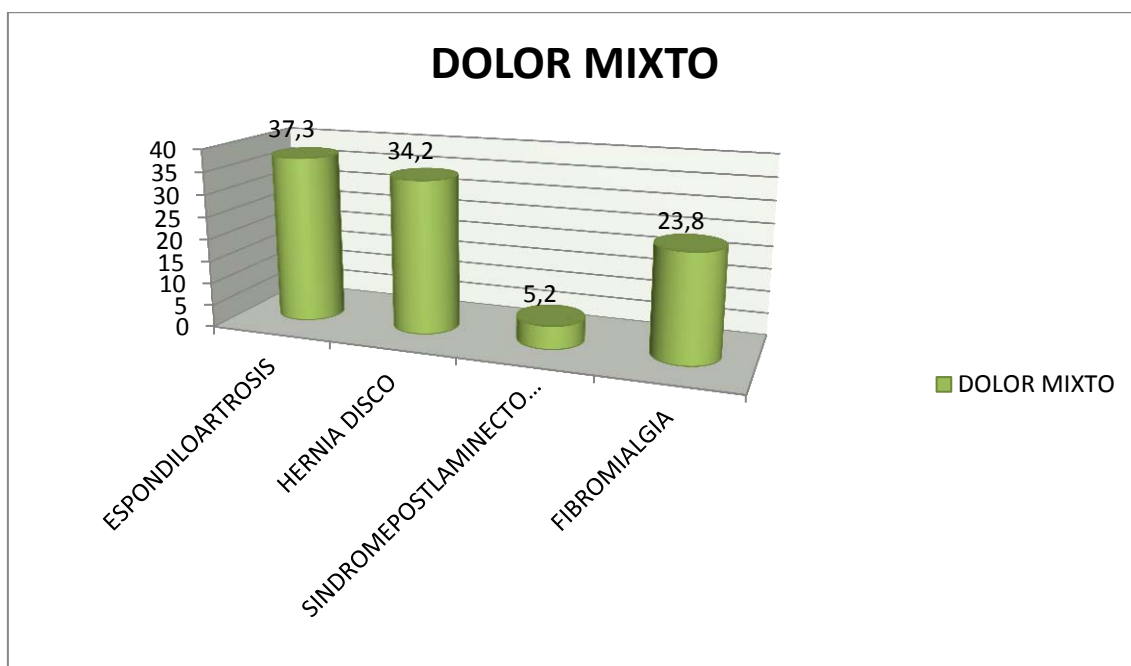
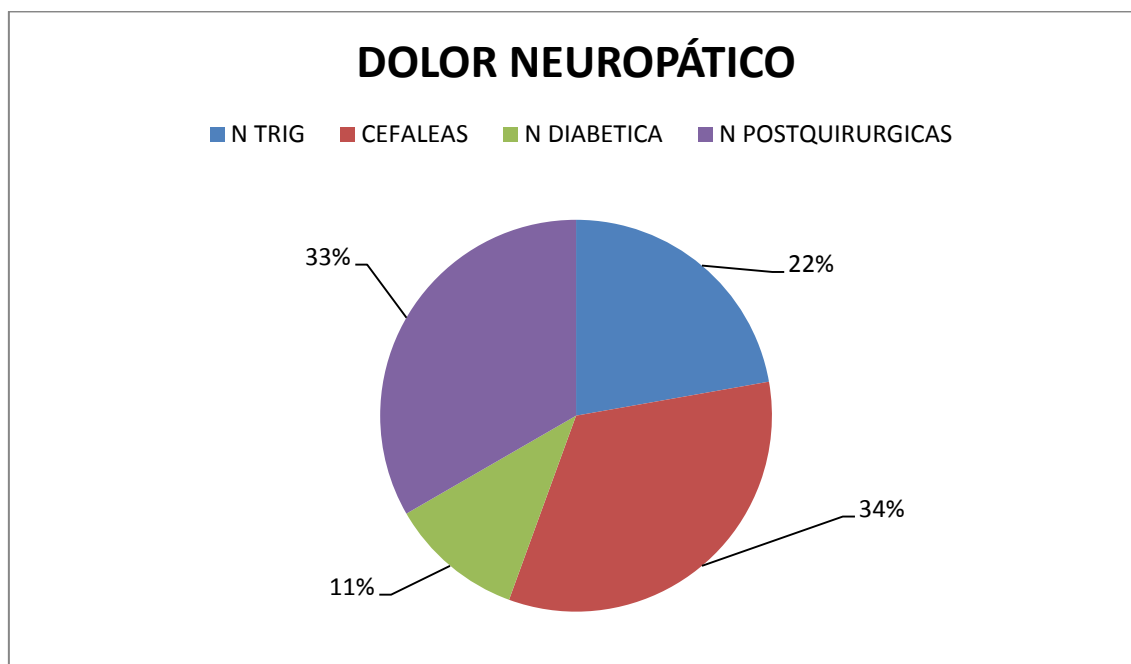


Figura 17. Distribución del dolor de características mixtas en la población muestral.

Al analizar los cuadros dolorosos en relación con los polimorfismos estudiados, observamos que los pacientes no portadores del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1), esto es, los portadores de los alelos naturales, salvajes (wild type) (con los alelos AA) presentan una muy ligera mayor incidencia de dolor de características nociceptivas o neuropáticas y una evidente mayor frecuencia de incidencia de dolor de tipo mixto (Figura 18). La tabla 6 recoge los diferentes tipos de síndromes dolorosos recogidos en relación con el genotipo de los pacientes AA o *G del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1).

Hay estudios que vinculan este polimorfismo como predictor de la intensidad del dolor en cefaleas vasculares (Menon S, 2012). Una cuestión de vital importancia sería saber que pacientes van a disminuir su actividad física en base a una predisposición genética que les haga vulnerables a padecer mayor intensidad del dolor. En este sentido, estudios preliminares que miden la variabilidad del dolor a lo largo del día y tras ejercicio físico de bajo impacto, indican que los individuos homocigotos para el SNP COMT (AA) y para el alelo salvaje OPRM1 (AA) presentan unos peores índices de variabilidad diaria en intensidad de dolor y menor capacidad para la recuperación tras el ejercicio (Martire LM, 2016).

Los datos actuales muestran que el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) se asocia a quejas subjetivas respecto a la intensidad y duración del dolor en pacientes con radiculopatía. Los pacientes homocigotos para el polimorfismo (G118) presentan pobre respuesta a la morfina y se encuentra entre las persona que necesitan mayor dosis en artroplastias de rodilla (Hasvik E, 2014).

En nuestra muestra la presencia del polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT corresponde con la existencia de todos los tipos de dolor y especialmente de dolor nociceptivo y mixto (figura 19).

Sabemos que, aunque el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT no es un factor de riesgo en lumbalgias y discopatías, los homocigotos para

el SNP (AA) presentan mayor intensidad dolorosa y recuperación más lenta tras reagudizaciones. Esto sugiere que los homocigotos para el SNP COMT (AA) tendrán una clínica marcada por el dolor y una peor evolución. Este polimorfismo contribuiría a padecer dolor lumbar crónico y ciáticas invalidantes en presencia de hernia de disco (Jacobsen LM, 2012).

Hasta el momento, una baja actividad en la enzima COMT ha sido asociada con migraña, dolor musculoesquelético generalizado, gonartrosis, etc. Pero hasta ahora solo hemos encontrado una asociación entre el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT y la fibromialgia (figura 20). La baja actividad de la enzima generada aumenta el número de receptores opioides y consecuentemente sus efectos secundarios. A partir de modelos de experimentación animal sabemos que los inhibidores de la COMT son sustancias propionociceptivas, excepto para modelos de dolor neuropático donde tendrían efecto antialodínico. La compleja interacción de efectos al aumentar la adrenalina y dopamina en distintas áreas del sistema nociceptivo sería la responsable de los efectos que se derivan de este SNP (Tammimaki A, 2012).

En un total de 32 pacientes diagnosticados de fibromialgia el 38% eran homocigotos para el alelo ancestral (GG) y en el 62% de los casos eran portadores del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) del gen COMT (figura 20).

El polimorfismo de la COMT juega también un papel fundamental en la sensibilidad al dolor en pacientes con fibromialgia. Los individuos homocigotos (AA) para el SNP G472A / db SNP rs4680 (A) muestran una mayor sensibilidad a la presión y la temperatura que los individuos heterocigotos (AG) o portadores de alelo salvaje (GG) (Martínez-Jauand M, 2012).

Figura 18. Distribución de síndromes dolorosos y el polimorfismo del gen OPRM1

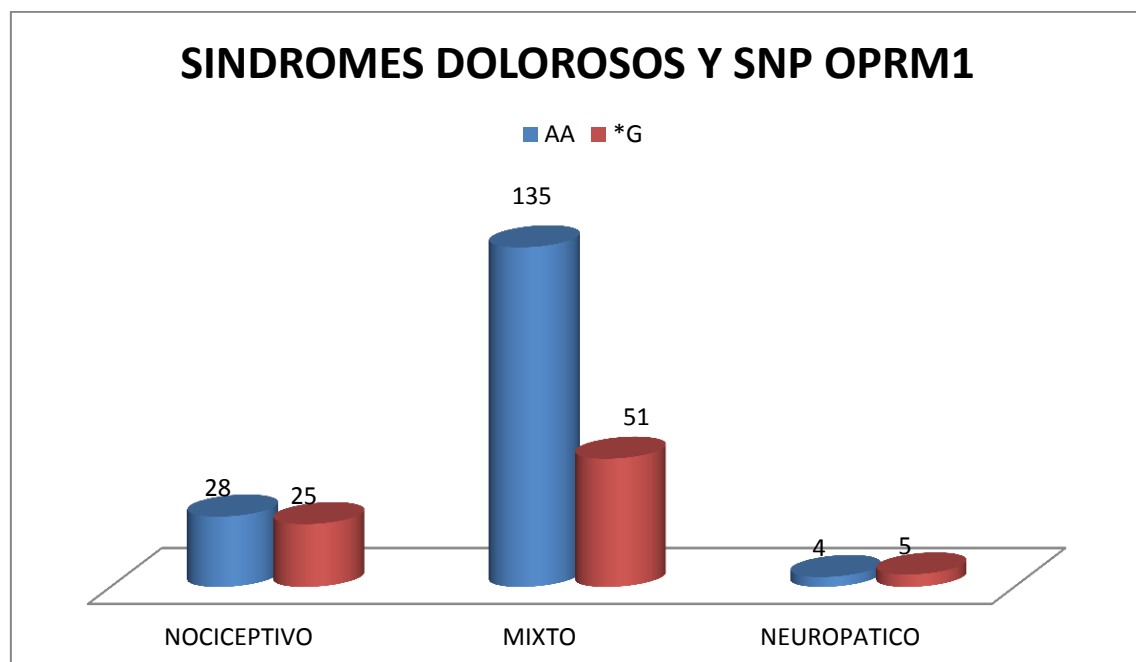


Tabla 6. Síndromes dolorosos principales y polimorfismos OPRM1.

OPRM1	Total	AA	*G	P-valor
M.ESQUELETICO	47 (25,0%)	26 (23,0%)	21 (28,0%)	0,4928 (a)
MIOPATIA TIROIDEA	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,3989 (a)
S.MIOFASCIAL	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,3989 (a)
BURSITIS	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1,0000 (a)
ANGINA	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,3989 (a)
D. PELVICO CRONICO	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1,0000 (a)
GONARTROSIS	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,3989 (a)
ESPONDILOARTROSIS	2 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	0,1579 (a)
CEFALEAS	3 (1,5%)	1 (0,9%)	1 (1,3%)	1,0000 (a)
N.POSTQUIRURGICA	3 (1,5%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0,5179 (a)
N DIABETICA	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,3989 (a)
E.CANAL	49 (27,1%)	31 (27,2%)	20 (26,6%)	1,0000 (a)
HERNIA DISCAL	46 (24,5%)	26 (23,0%)	20 (26,7%)	0,6056 (a)
FIBROMIALGIA	32 (17,0%)	21 (18,6%)	11 (14,7%)	0,5553 (a)
S. POSTLAMINECTOMIA	7 (3,7%)	5 (4,4%)	2 (2,7%)	0,7044 (a)

Figura 19. Distribución de las características de los síndromes dolorosos y el polimorfismo COMT

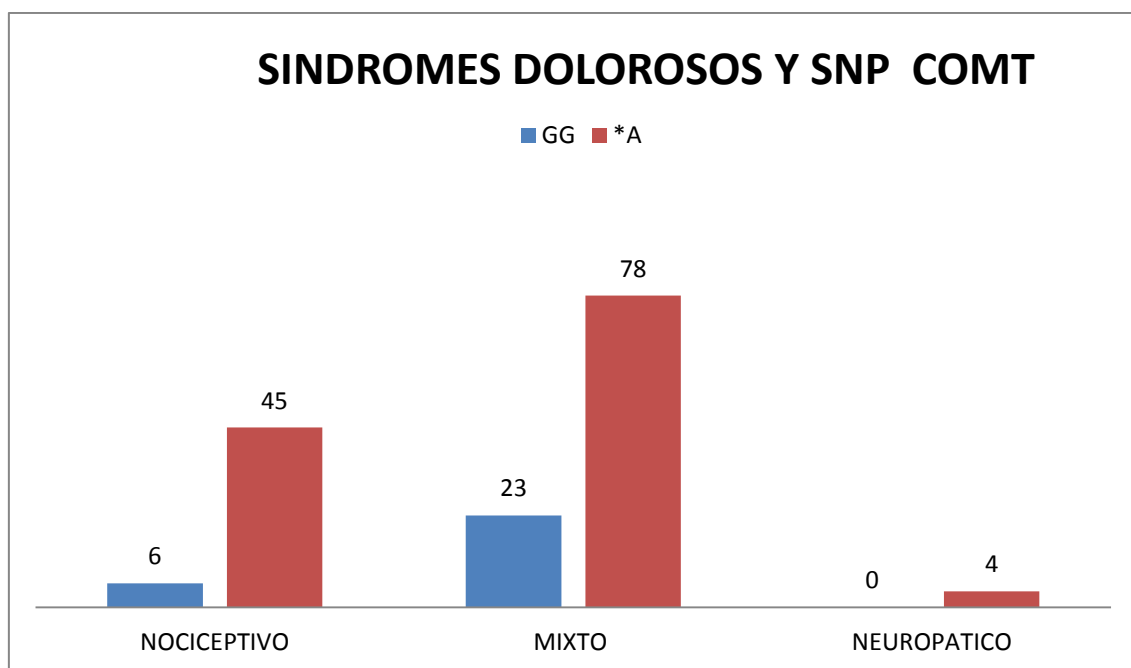
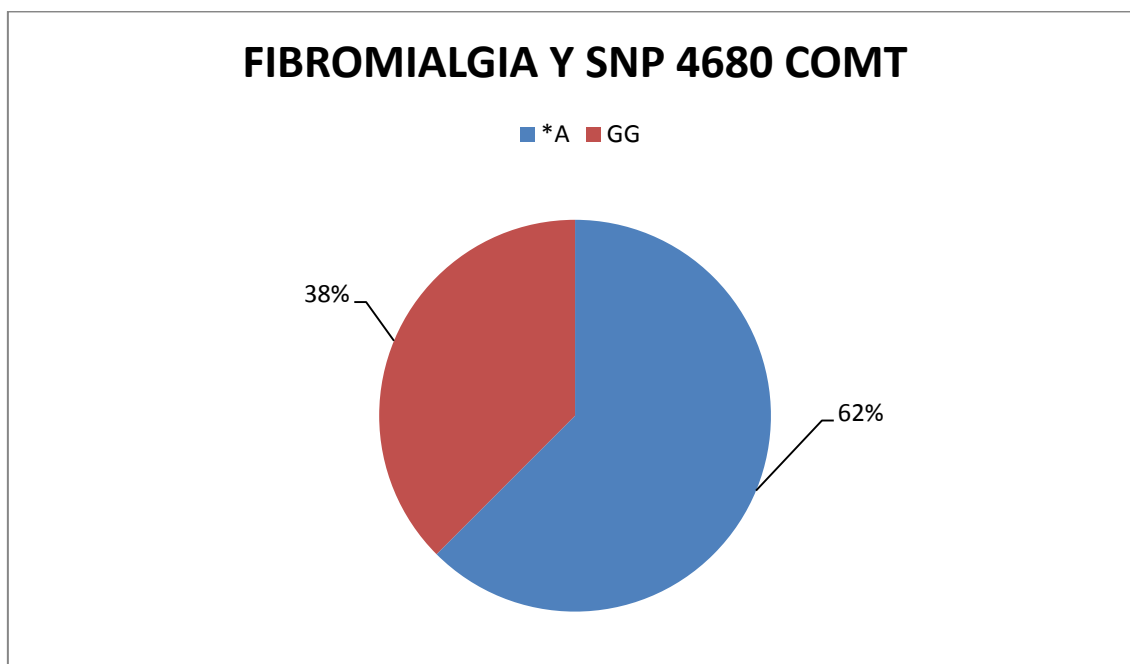


Figura 20. Fibromialgia y polimorfismo COMT



2.6. Análisis de la intensidad del dolor.

Para valorar la eficacia del tratamiento opioide en función de los polimorfismos estudiados cuantificados la intensidad del dolor utilizando la escala EVA y el cuestionario breve del dolor (CBD).

Escala analógica visual EVA

No observamos diferencias en la intensidad de dolor asociadas a los polimorfismos OPRM1 y COMT (figuras 21 y 22 y tablas 7 y 8), aunque los individuos que presentan una ligera mayor intensidad dolorosa cuantificada según la escala EVA han sido los individuos homocigotos para el SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT (GG).

La enzima catecol-o-metil transferasa metaboliza a las catecolaminas en diferentes tejidos. El polimorfismo del gen que codifica esta enzima induce una enzima disfuncional que condiciona un pobre metabolismo de las catecolaminas. Los compuestos inhibidores de esta enzima son pronociceptivos en modelos de dolor agudo y crónico. Las acciones derivadas de una baja actividad de la enzima COMT se pueden deber a la amplificación del efecto de la actividad adrenérgica y dopaminérgica y los resultados dependerán del lugar concreto donde se desarrolle la acción de la enzima. Por ejemplo la acciones antinociceptivas son debidas a la activación periférica de receptores β_2 y β_3 . Otras propiedades analgésicas como el efecto antialodínico se debe a la acción de scavenging de radicales nitrógeno y oxígeno. El aumento del efecto opioide observado en situaciones de COMT disfuncionante se puede deber al aumento de receptores μ en determinadas áreas cerebrales como mecanismo compensador. En estudios de dolor humano se asocia una baja actividad de la COMT con un aumento de la sensibilidad al dolor.

En dolor musculoesquelético crónico y migraña se ha comprobado que una baja actividad de la COMT aumenta la incidencia de síntomas. La baja actividad de la COMT aumenta la disponibilidad de receptores opioides y sus efectos por tanto pueden hacer más susceptibles a esta población y aumentar por tanto los efectos de los analgésicos. La baja actividad de la COMT en numerosas ocasiones es el sumatorio de varios polimorfismos, entre los que destaca la sustitución de Valina por Metionina en posición 158 de la enzima (Kambur O, 2010).

Figura 21. EVA medio final de toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT.

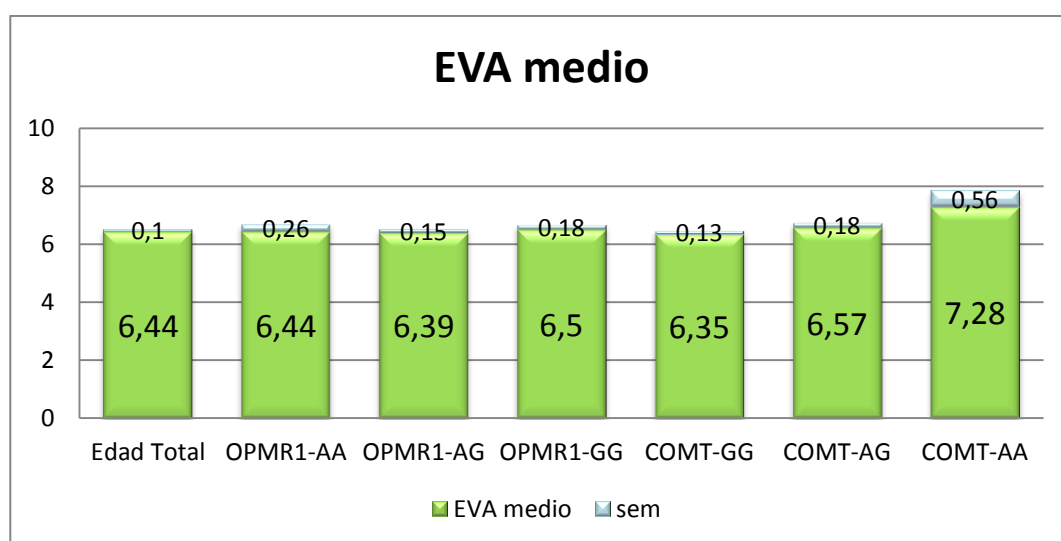


Figura 22. Intensidad de dolor Moderado Severo (EVA > 5) en función del genotipo OPRM1 y COMT.

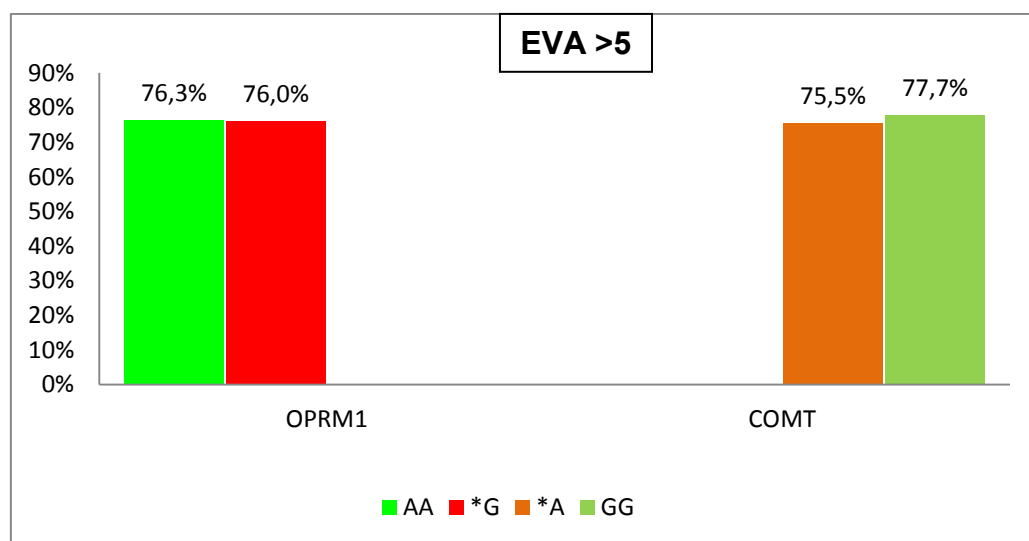


Tabla 7. EVA basal en basa a los polimorfismos OPRM1.

EVA Basal				
rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
EVA Basal				
N	189	114	75	0,7296 (a)
2	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
3	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
4	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
5	42 (22,2%)	26 (22,8%)	16 (21,3%)	
6	41 (21,7%)	27 (23,7%)	14 (18,7%)	
7	49 (25,9%)	30 (26,3%)	19 (25,3%)	
8	45 (23,8%)	25 (21,9%)	20 (26,7%)	
9	9 (4,8%)	5 (4,4%)	4 (5,3%)	
EVA Basal				
N	189	114	75	0,6984 (b)
Media (DE)	6,6 (1,3)	6,6 (1,2)	6,7 (1,4)	
I.C. 95%	(6,4 ; 6,8)	(6,4 ; 6,8)	(6,3 ; 7,0)	
Mediana (Mín/Máx)	7,0 (2,0/9,0)	7,0 (3,0/9,0)	7,0 (2,0/9,0)	
(a) Exacto-Mantel-Haenszel; (b) T-Student independiente				

(a) Exacto-Mantel-Haenszel; (b) T-Student independiente

Tabla 8. EVA basal en basa a los polimorfismos COMT.

EVA Basal			
rs4680	A*	GG	P-Valor
EVA Basal			
N	122	67	1,0000 (a)
2	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
3	0 (0,0%)	1 (1,5%)	
4	1 (0,8%)	0 (0,0%)	
5	28 (23,0%)	14 (20,9%)	
6	24 (19,7%)	17 (25,4%)	
7	34 (27,9%)	15 (22,4%)	
8	28 (23,0%)	17 (25,4%)	
9	6 (4,9%)	3 (4,5%)	
EVA Basal			
N	122	67	0,9781 (b)
Media (DE)	6,6 (1,3)	6,6 (1,3)	
I.C. 95%	(6,4 ; 6,8)	(6,3 ; 6,9)	
Mediana (P25/P75)	7,0 (2,0/9,0)	7,0 (3,0/9,0)	

(a) Exacto-Mantel-Haenszel; (b) T-Student independiente

Cuestionario Breve del Dolor (CBD)

Resumimos a continuación los principales datos obtenidos del cuestionario CBD. Recordemos que el Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory, BPI) consta de dos dimensiones: "Intensidad del dolor" (formada por 4 ítems) e "interferencia en las actividades" (formada por 7 ítems). Cada uno de los ítems se puntúa mediante una escala numérica que va de 0 (ningún dolor/no me ha afectado) a 10 (peor dolor imaginable/me ha afectado por completo)

La mayoría de los pacientes afirmó que había sentido dolor diferente a los dolores comunes. En relación con los polimorfismos los pacientes que dieron respuesta afirmativa a esta fueron en un 15,4% homocigotos AA del gen OPRM1 y en un 84,6% hetero y homocigotos (*G) del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1). Y en relación con el gen de la COMT, en un 96,3% homocigotos GG del gen COMT y sólo un 3,7% eran hetero y homocigotos (*A) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT (figura 23).

Aunque esperábamos encontrar diferencias mayores en los portadores de los diferentes genotipos en las preguntas del test CBD en relación con los polimorfismos OPRM1 y COMT, solo hemos encontrado las siguientes, la existencia de un significativo menor grado de afectación en la capacidad de realizar las Actividades en general de la vida diaria, Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas) y Disfrutar de la vida (ítems 9A, 9D y 9G, respectivamente), en los homocigóticos salvaje-natural (wild type) AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) frente a los SNP AG y GG del gen OPRM1 (figura 23 y tabla 9). Y que los mutantes hetero y homocigotos (AG y GG) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT presentan un significativo menor grado de alivio en las últimas 24 horas, con los tratamientos o la medicación analgésica (ítem 8), respecto a los homocigóticos salvaje-natural (wild type) GG del gen COMT (figura 23 y tabla 10), lo que coincide con la mayor sensibilidad al dolor y por tanto menor grado de alivio de los portadores mutantes hetero y homocigotos (AG y GG) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) y la menor respuesta al dolor de los homocigóticos salvaje-natural (wild type) GG del gen COMT referida en la literatura.

Los pacientes homocigotos y heterocigotos para el polimorfismo SNP Rs 1799971 del gen OPRM1 obtienen menor alivio que los portadores homocigotos del alelo salvaje. En la suma conjunta del test CBD también se observa esta asociación.

Los pacientes con dolor crónico en tratamiento con opioides que no presentan el polimorfismo SNP 118 A>G / (db rs 1799971) del gen OPRM1, o dicho de otra forma son homocigotos para el alelo ancestral (AA) presentan mayor afectación de la actividad general que los portadores del polimorfismo.

El sistema opioides endógenos regula el distress social y conducta de recompensa según se ha comprobado en diversos modelos animales. El mecanismo concreto causante está aún por dilucidar. En modelos murinos se ha estudiado un polimorfismo de un único nucleótido equivalente al humano OPRM1 A118, el OPRM1 A112G SNP. El alelo G se asocia con dominancia y aumento de interacción social no agresiva. Cuando los individuos son desafiados, los portadores del alelo G expresan una conducta menos sumisa y una mayor resistencia a la derrota social expresado como la falta subsiguiente de conducta de evitación social y reducción de la anhedonia (Briand LA, 2015).

Existen diferencias significativas en el CBD, en la sección que valora la interferencia de actividades. Concretamente los individuos homocigotos para el alelo salvaje presentan una menor interferencia con el trabajo habitual o tareas domésticas. Esto estaría en consonancia con una mayor intensidad de dolor en los individuos portadores del polimorfismo Rs4680.

La interferencia de actividades es significativamente mayor en los pacientes portadores del polimorfismo Rs4680. Este hecho se pone de manifiesto en la suma total del Ítem 9 del CBD y en sus apartados G y D. La capacidad de desarrollar el trabajo habitual y capacidad de disfrutar de la vida son menores de forma estadísticamente significativa en los portadores del polimorfismo Rs 4680.

En relación con la calidad de vida expresada por los pacientes (EQ5), observamos que los pacientes que con el alelo constituyente del polimorfismo Rs1799971 (*G) presentaban presentan menos problemas de movilidad, en el cuidado personal, en la realización de las actividades cotidianas que los y los portadores de alelo salvaje (AA). Y los portadores de alelo salvaje (AA) presentaban mayor intensidad de dolor y de ansiedad que los portadores del alelo constituyente del polimorfismo Rs1799971 (*G).

Podemos afirmar, al menos en lo que se refiere a la eficacia en función del grado de intensidad de dolor percibido por el paciente, que:

- La presencia de los alelos homocigóticos salvaje-natural (wild type) AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) protege de la percepción del dolor.
- Mientras que los portadores mutantes hetero y homocigotos (AG y GG) del SNP del gen OPRM1 al ser más sensibles al dolor ven más afectada su vida diaria.
- Y que los homocigóticos salvaje-natural (wild type) GG del gen COMT responden mejor a la medicación analgésica.
- Mientras que los portadores mutantes hetero y homocigotos (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) son más sensibles al dolor y al responder menos a los analgésicos experimentan menor grado de alivio con los tratamientos por lo que precisarían de un mayor grado de analgesia.

Figura 23. Respuesta a la cuestión 1 del cuestionario CBD [Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?] en toda la población y en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.

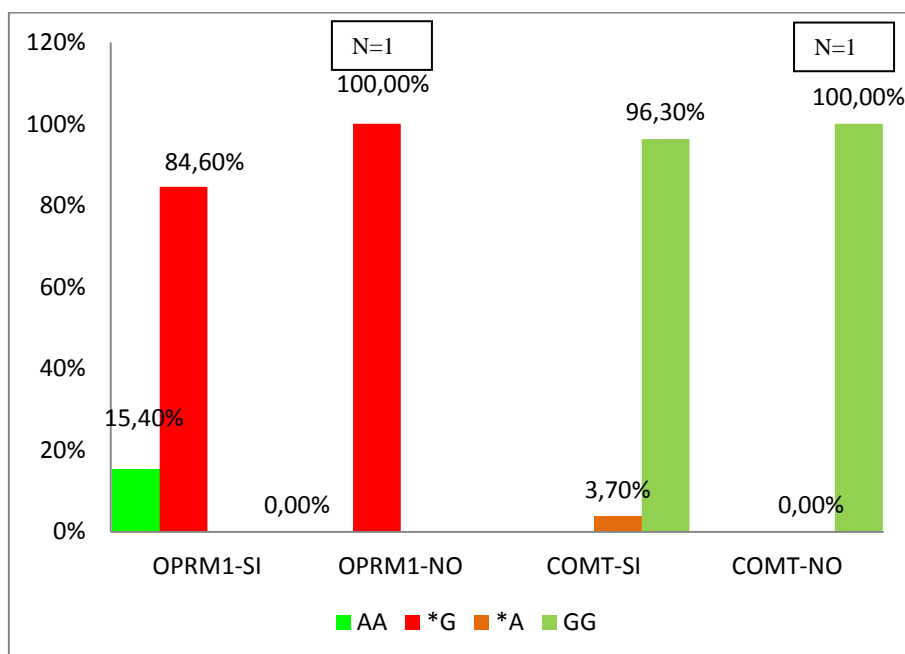


Tabla 9. Respuesta a las cuestiones CBD item 3 a 9 en toda la población y en función de los polimorfismos OPRM1.

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
CBD ITEM1				
N	189	114	75	0,2781 (a)
1	186 (98,4%)	111 (97,4%)	75 (100,0%)	
2	3 (1,6%)	3 (2,6%)	0 (0,0%)	
CBD ITEM3				
N	189	114	75	0,6319 (b)
Media (DE)	7,5 (2,0)	7,5 (2,1)	7,4 (2,0)	
I.C. 95%	(7,2 ; 7,7)	(7,1 ; 7,9)	(6,9 ; 7,8)	
Mediana (Mín/Máx)	8,0 (0,0/10,0)	8,0 (0,0/10,0)	8,0 (2,0/10,0)	

CBD ITEM4				
N	189	114	75	
Media (DE)	5,5 (2,3)	5,5 (2,3)	5,5 (2,3)	0,9943 (b)
I.C. 95%	(5,2 ; 5,8)	(5,1 ; 6,0)	(5,0 ; 6,0)	
Mediana (Mín/Máx)	5,0 (0,0/10,0)	5,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM5				
N	189	114	75	
Media (DE)	6,4 (1,9)	6,4 (1,9)	6,5 (1,9)	0,5785 (b)
I.C. 95%	(6,1 ; 6,7)	(6,0 ; 6,7)	(6,1 ; 6,9)	
Mediana (Mín/Máx)	6,0 (1,0/10,0)	6,0 (1,0/10,0)	7,0 (2,0/10,0)	
CBD ITEM6				
N	189	114	75	
Media (DE)	5,6 (2,6)	5,8 (2,5)	5,4 (2,8)	0,2699 (b)
I.C. 95%	(5,2 ; 6,0)	(5,3 ; 6,3)	(4,7 ; 6,0)	
Mediana (Mín/Máx)	6,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	
CBD INTENSIDAD DOLOR				
N	189	114	75	
Media (DE)	6,3 (1,8)	6,3 (1,8)	6,2 (1,8)	0,6952 (b)
I.C. 95%	(6,0 ; 6,5)	(6,0 ; 6,6)	(5,8 ; 6,6)	
Mediana (Mín/Máx)	6,3 (1,8/10,0)	6,5 (1,8/10,0)	6,3 (1,8/10,0)	
CBD ITEM8				
N	189	114	75	
Media (DE)	38,7 (24,1)	38,2 (23,8)	39,3 (24,7)	0,7623 (b)
I.C. 95%	(35,2 ; 42,1)	(33,8 ; 42,7)	(33,7 ; 45,0)	
Mediana (Mín/Máx)	40,0 (0,0/100,0)	40,0 (0,0/90,0)	40,0 (0,0/100,0)	
CBD ITEM9 A				
N	189	114	75	
Media (DE)	7,2 (2,3)	6,9 (2,3)	7,7 (2,3)	0,0144 (b)
I.C. 95%	(6,9 ; 7,6)	(6,5 ; 7,3)	(7,2 ; 8,3)	
Mediana (Mín/Máx)	7,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	8,0 (2,0/10,0)	
CBD ITEM9 B				
N	189	114	75	
Media (DE)	6,7 (2,8)	6,5 (2,6)	7,1 (2,9)	0,1352 (b)
I.C. 95%	(6,3 ; 7,1)	(6,0 ; 7,0)	(6,4 ; 7,8)	
Mediana (Mín/Máx)	7,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	8,0 (0,0/10,0)	

CBD ITEM9 C				
N	189	114	75	
Media (DE)	6,6 (2,6)	6,4 (2,4)	6,9 (2,9)	0,1778 (b)
I.C. 95%	(6,3 ; 7,0)	(6,0 ; 6,9)	(6,3 ; 7,6)	
Mediana (Mín/Máx)	7,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	8,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 D				
N	189	114	75	
Media (DE)	7,1 (2,5)	6,8 (2,5)	7,7 (2,5)	0,0144 (b)
I.C. 95%	(6,8 ; 7,5)	(6,3 ; 7,2)	(7,1 ; 8,2)	
Mediana (Mín/Máx)	8,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	8,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 E				
N	189	114	75	
Media (DE)	5,9 (2,9)	5,9 (2,8)	5,9 (3,0)	0,9889 (b)
I.C. 95%	(5,5 ; 6,3)	(5,4 ; 6,4)	(5,2 ; 6,6)	
Mediana (Mín/Máx)	6,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 F				
N	189	114	75	
Media (DE)	6,3 (2,9)	6,1 (2,8)	6,6 (2,9)	0,1783 (b)
I.C. 95%	(5,9 ; 6,7)	(5,5 ; 6,6)	(5,9 ; 7,3)	
Mediana (Mín/Máx)	7,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 G				
N	189	114	75	
Media (DE)	6,7 (2,8)	6,4 (2,7)	7,3 (2,8)	0,0260 (b)
I.C. 95%	(6,3 ; 7,1)	(5,9 ; 6,9)	(6,6 ; 7,9)	
Mediana (Mín/Máx)	7,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	8,0 (0,0/10,0)	
CBD INTERFERENCIAS ACTIVIDADES				
N	189	114	75	
Media (DE)	6,7 (2,1)	6,4 (2,1)	7,0 (2,1)	0,0454 (b)
I.C. 95%	(6,3 ; 7,0)	(6,0 ; 6,8)	(6,5 ; 7,5)	
Mediana (Mín/Máx)	7,0 (0,4/10,0)	6,6 (0,4/10,0)	7,4 (1,3/10,0)	
(a) Exacto-Fisher; (b) T-Student independiente				

*Mayor que *G, $p < 0,05$

Tabla 10. Respuesta a las cuestiones CBD ítem 3 a 9 en toda la población y en función de los polimorfismos COMT.

rs4680	A*	GG	P-Valor
CBD ITEM1			
N	122	67	
1	119 (97,5%)	67 (100,0%)	0,5534 (a)
2	3 (2,5%)	0 (0,0%)	
CBD ITEM3			
N	122	67	
Media (DE)	7,5 (2,0)	7,5 (2,0)	0,9905 (b)
I.C. 95%	(7,1 ; 7,8)	(7,0 ; 8,0)	
Mediana (P25/P75)	8,0 (0,0/10,0)	8,0 (2,0/10,0)	

rs4680	A*	GG	P-Valor
CBD ITEM4			
N	122	67	
Media (DE)	5,4 (2,4)	5,7 (2,2)	0,4207 (b)
I.C. 95%	(5,0 ; 5,8)	(5,2 ; 6,2)	
Mediana (P25/P75)	5,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM5			
N	122	67	
Media (DE)	6,4 (2,0)	6,4 (1,7)	0,9775 (b)
I.C. 95%	(6,1 ; 6,8)	(6,0 ; 6,8)	
Mediana (P25/P75)	7,0 (1,0/10,0)	6,0 (2,0/10,0)	
CBD ITEM6			
N	122	67	
Media (DE)	5,5 (2,7)	5,8 (2,4)	0,4326 (b)
I.C. 95%	(5,0 ; 6,0)	(5,2 ; 6,4)	
Mediana (P25/P75)	6,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	
CBD INTENSIDAD DOLOR			
N	122	67	
Media (DE)	6,2 (1,9)	6,4 (1,6)	0,5750 (b)
I.C. 95%	(5,9 ; 6,5)	(6,0 ; 6,7)	
Mediana (P25/P75)	6,4 (1,8/10,0)	6,3 (2,3/10,0)	
CBD ITEM8			
N	122	67	
Media (DE)	35,4 (23,0)	44,6 (25,0)	0,0115 (b)
I.C. 95%	(31,3 ; 39,5)	(38,5 ; 50,7)	
Mediana (P25/P75)	40,0 (0,0/90,0)	50,0 (0,0/100,0)	
CBD ITEM9 A			
N	122	67	
Media (DE)	7,2 (2,4)	7,3 (2,1)	0,8569 (b)
I.C. 95%	(6,8 ; 7,6)	(6,7 ; 7,8)	
Mediana (P25/P75)	7,0 (0,0/10,0)	8,0 (1,0/10,0)	
CBD ITEM9 B			
N	122	67	
Media (DE)	6,7 (2,9)	6,7 (2,6)	0,9347 (b)
I.C. 95%	(6,2 ; 7,2)	(6,1 ; 7,4)	
Mediana (P25/P75)	7,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	

rs4680	A*	GG	P-Valor
CBD ITEM9 C			
N	122	67	0,5316 (b)
Media (DE)	6,5 (2,7)	6,8 (2,4)	
I.C. 95%	(6,1 ; 7,0)	(6,2 ; 7,4)	
Mediana (P25/P75)	7,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 D			
N	122	67	0,3599 (b)
Media (DE)	7,0 (2,7)	7,3 (2,2)	
I.C. 95%	(6,5 ; 7,5)	(6,8 ; 7,9)	
Mediana (P25/P75)	8,0 (0,0/10,0)	8,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 E			
N	122	67	0,4654 (b)
Media (DE)	5,8 (3,0)	6,1 (2,6)	
I.C. 95%	(5,2 ; 6,3)	(5,5 ; 6,7)	
Mediana (P25/P75)	6,0 (0,0/10,0)	6,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 F			
N	122	67	0,5682 (b)
Media (DE)	6,4 (2,8)	6,1 (3,0)	
I.C. 95%	(5,9 ; 6,9)	(5,4 ; 6,8)	
Mediana (P25/P75)	7,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	
CBD ITEM9 G			
N	122	67	0,3487 (b)
Media (DE)	6,6 (2,9)	7,0 (2,5)	
I.C. 95%	(6,1 ; 7,1)	(6,4 ; 7,6)	
Mediana (P25/P75)	7,0 (0,0/10,0)	7,0 (0,0/10,0)	
CBD INTERFERENCIAS ACTIVIDADES			
N	122	67	0,6040 (b)
Media (DE)	6,6 (2,2)	6,8 (1,9)	
I.C. 95%	(6,2 ; 7,0)	(6,3 ; 7,2)	
Mediana (P25/P75)	6,9 (0,4/10,0)	7,0 (1,7/10,0)	

(a) Exacto-Fisher; (b) T-Student independiente

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
HAD ITEM7				
N	189	114	75	
Media (DE)	1,5 (0,8)	1,5 (0,8)	1,6 (0,8)	0,6739 (a)
I.C. 95%	(1,4 ; 1,6)	(1,4 ; 1,7)	(1,4 ; 1,7)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM8				
N	187	112	75	
Media (DE)	1,9 (0,9)	1,8 (0,9)	2,0 (1,0)	0,2195 (a)
I.C. 95%	(1,7 ; 2,0)	(1,6 ; 2,0)	(1,8 ; 2,2)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM9				
N	189	114	75	
Media (DE)	1,4 (0,9)	1,5 (1,0)	1,3 (0,9)	0,1168 (a)
I.C. 95%	(1,3 ; 1,6)	(1,3 ; 1,7)	(1,1 ; 1,5)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM10				
N	188	113	75	
Media (DE)	1,1 (0,9)	1,1 (1,0)	1,2 (0,9)	0,6557 (a)
I.C. 95%	(1,0 ; 1,3)	(0,9 ; 1,3)	(1,0 ; 1,4)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM11				
N	189	114	75	
Media (DE)	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)	0,9188 (a)
I.C. 95%	(1,2 ; 1,5)	(1,2 ; 1,5)	(1,1 ; 1,5)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM12				
N	189	114	75	
Media (DE)	1,4 (0,9)	1,4 (0,9)	1,3 (0,9)	0,4252 (a)
I.C. 95%	(1,3 ; 1,5)	(1,3 ; 1,6)	(1,1 ; 1,5)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM13				
N	189	114	75	
Media (DE)	1,6 (1,0)	1,6 (1,0)	1,6 (1,0)	0,8479 (a)
I.C. 95%	(1,4 ; 1,7)	(1,4 ; 1,8)	(1,3 ; 1,8)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	

Escala de Ansiedad / Depresión Hospitalaria (HAD)

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas para los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) ni para los SNP G472A / db SNP rs4680 (A) del gen de la enzima COMT (genotipos salvajes-naturales (wild type) vs. Combinaciones de alelos dependientes del SNP rs1799971 (G) y rs4680 (A)) (tablas 11 y 12). Sólo en el caso del gen de la COMT, la existencia hetero y homocigota de los alelos AG y AA del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) coincide con la mayor sensación desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago (ítem 9), relacionado con una mayor tasa de ansiedad frente a los homocigotos GG SNP rs4680 (A) del gen de la COMT (tabla 12).

En relación con la incidencia de depresión, hemos observado que el mayor porcentaje de pacientes con depresión categorizada como leve o moderada/grave corresponde a los portadores del alelo ancestral-natural (wild type) AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G).

El polimorfismo OPRM1A118G ha sido ampliamente estudiado en asociaciones con adicción a drogas, umbral doloroso e intensidad del dolor. Recientemente también ha sido vinculado con alteraciones en la conducta social. El sistema de los opioides endógenos regula el distress social y las conductas de recompensa, según se ha comprobado en diversos modelos animales. El mecanismo concreto causante está aún por dilucidar, pero se reportado que en modelos murinos se ha estudiado un polimorfismo de un único nucleótido equivalente al humano OPRM1 A118, el Oprm1 A112G SNP. El alelo G se asocia con dominancia y aumento de interacción social no agresiva. Cuando los individuos son desafiados, los portadores del alelo G expresan una conducta menos sumisa y una mayor resistencia a la derrota social expresado como la falta subsiguiente de conducta de evitación social y reducción de la anhedonia. La protección ante la derrota social en los portadores del alelo G se asocia con una producción de c-fos en un circuito de resistencia en los núcleos accumbens y la sustancia gris peri-acueductal. Las alteraciones del estado hedónico o de bienestar y la activación neural pueden ser consideradas alteración del tono opioide ante determinados estímulos aversivos, tanto nocivos como sociales (Briand LA, 2015).

Existen polimorfismos aun no determinados en el gen OPRM1 que influyen de forma decisiva en la menor afinidad por agonista en mujeres con depresión que en mujeres sanas. Las mujeres con criterios depresivos mayores que no responden a antidepresivos tienen receptores con agonismo disminuido (Garriock HA, 2010).

En el caso de los polimorfismos del gen de la COMT, observamos como el mayor porcentaje de pacientes que sufren depresión leve corresponden con los que presentan alelos ancestrales GG (16,4%) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT, en cambio los homo y heterocigotos para el SNP (AA) en un 89,9% obtienen puntuaciones que corresponden a depresión moderada o grave.

Como ya indicamos, en material y métodos, al interpretar los resultados debemos considerar las puntuaciones de inferiores a 7 como caso inexistente, valores de 8 a 10 son casos dudosos y valores superiores a 11 son casos patológicos susceptibles de ser tratados, en nuestro caso, los pacientes presenta valores medios superiores a 10, al cuantificar la depresión, y superiores a 11, al cuantificar la ansiedad (tablas 11 y 12), y por lo tanto en límite-conveniencia de precisar tratamiento.

En un estudio realizado en China tras el terremoto de Wenchuan en 2008, se intentó asociar el desarrollo de depresión clínica al afrontar situaciones de pérdida con el polimorfismo del gen de la enzima COMT RS 4680, los resultados señalaron que aunque no existe asociación con criterios de depresión clínica valorados en por la escala de depresión del centro de estudios

epidemiológicos (CES-D), en los varones si se hacía patente una disminución de síntomas afectivos positivos (Cao C, 2014). En este sentido se ha comprobado que en varones caucásicos existe una asociación positiva a la respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el polimorfismo del gen COMT. El tiempo de respuesta a la paroxetina y los resultados dependen de la actividad de la enzima COMT, con mejores resultados en homocigotos para los alelos ancestrales del polimorfismo estudiado (GG) (Benedetti F, 2009).

La alteración en la neurotransmisión dopaminérgica es un importante factor en la patogénesis de la apatía. Los factores que mantienen el nivel de dopamina adecuado en el sistema nervioso central están implicados en el mantenimiento de funciones superiores y de relación. Y la apatía se asocia con disminución de funciones cognitivas y estado depresivo. Existen trabajos que señalan esta asociación entre apatía y el polimorfismo del gen de la COMT rs4680 indicando la existencia, por tanto, una contribución genética importante (Mitaki S, 2013).

Tabla 11. Respuesta a las cuestiones de la escala de Ansiedad Depresión Hospitalaria en función del genotipo OPRM1 de los pacientes

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
HAD TOTAL				
N	189	114	75	0,9762 (a)
Media (DE)	22,2 (6,8)	22,2 (6,7)	22,2 (6,8)	
I.C. 95%	(21,2 ; 23,2)	(21,0 ; 23,5)	(20,6 ; 23,8)	
Mediana (Mín/Máx)	23,0 (4,0/40,0)	23,0 (5,0/36,0)	23,0 (4,0/40,0)	
HAD TOTAL C				
N	189	114	75	0,8532 (b)
Ausencia	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,3%)	
Leve	25 (13,2%)	16 (14,0%)	9 (12,0%)	
Moderada/grave	162 (85,7%)	97 (85,1%)	65 (86,7%)	
HAD ANSIEDAD				
N	189	114	75	0,8260 (a)
Media (DE)	11,9 (3,7)	11,9 (3,7)	11,8 (3,7)	
I.C. 95%	(11,4 ; 12,4)	(11,3 ; 12,6)	(11,0 ; 12,7)	
Mediana (Mín/Máx)	12,0 (3,0/20,0)	12,0 (4,0/19,0)	12,0 (3,0/20,0)	

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
HAD DEPRESION				
N	189	114	75	0,8666 (a)
Media (DE)	10,3 (3,7)	10,3 (3,7)	10,4 (3,8)	
I.C. 95%	(9,8 ; 10,8)	(9,6 ; 11,0)	(9,5 ; 11,2)	
Mediana (Mín/Máx)	10,0 (1,0/20,0)	10,0 (1,0/17,0)	10,0 (1,0/20,0)	
HAD ITEM1				
N	189	114	75	0,9041 (a)
Media (DE)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)	
I.C. 95%	(1,8 ; 2,0)	(1,7 ; 2,0)	(1,7 ; 2,1)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM2				
N	189	114	75	0,5327 (a)
Media (DE)	1,7 (0,9)	1,6 (0,9)	1,7 (0,8)	
I.C. 95%	(1,5 ; 1,8)	(1,5 ; 1,8)	(1,5 ; 1,9)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM3				
N	189	114	75	0,4633 (a)
Media (DE)	1,5 (1,0)	1,4 (1,0)	1,6 (1,1)	
I.C. 95%	(1,3 ; 1,6)	(1,3 ; 1,6)	(1,3 ; 1,8)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM4				
N	189	114	75	0,6205 (a)
Media (DE)	1,4 (0,8)	1,4 (0,9)	1,4 (0,8)	
I.C. 95%	(1,3 ; 1,5)	(1,2 ; 1,5)	(1,2 ; 1,6)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/4,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/4,0)	
HAD ITEM5				
N	189	114	75	0,6380 (a)
Media (DE)	2,6 (0,9)	2,7 (0,9)	2,6 (1,0)	
I.C. 95%	(2,5 ; 2,8)	(2,5 ; 2,8)	(2,4 ; 2,8)	
Mediana (Mín/Máx)	3,0 (0,0/4,0)	3,0 (1,0/4,0)	3,0 (0,0/4,0)	
HAD ITEM6				
N	189	114	75	0,1818 (a)
Media (DE)	1,7 (0,8)	1,7 (0,8)	1,6 (0,8)	
I.C. 95%	(1,5 ; 1,8)	(1,6 ; 1,9)	(1,4 ; 1,8)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/4,0)	2,0 (0,0/4,0)	2,0 (0,0/3,0)	

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
HAD ITEM7				
N	189	114	75	0,6739 (a)
Media (DE)	1,5 (0,8)	1,5 (0,8)	1,6 (0,8)	
I.C. 95%	(1,4 ; 1,6)	(1,4 ; 1,7)	(1,4 ; 1,7)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM8				
N	187	112	75	0,2195 (a)
Media (DE)	1,9 (0,9)	1,8 (0,9)	2,0 (1,0)	
I.C. 95%	(1,7 ; 2,0)	(1,6 ; 2,0)	(1,8 ; 2,2)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM9				
N	189	114	75	0,1168 (a)
Media (DE)	1,4 (0,9)	1,5 (1,0)	1,3 (0,9)	
I.C. 95%	(1,3 ; 1,6)	(1,3 ; 1,7)	(1,1 ; 1,5)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM10				
N	188	113	75	0,6557 (a)
Media (DE)	1,1 (0,9)	1,1 (1,0)	1,2 (0,9)	
I.C. 95%	(1,0 ; 1,3)	(0,9 ; 1,3)	(1,0 ; 1,4)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM11				
N	189	114	75	0,9188 (a)
Media (DE)	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)	
I.C. 95%	(1,2 ; 1,5)	(1,2 ; 1,5)	(1,1 ; 1,5)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM12				
N	189	114	75	0,4252 (a)
Media (DE)	1,4 (0,9)	1,4 (0,9)	1,3 (0,9)	
I.C. 95%	(1,3 ; 1,5)	(1,3 ; 1,6)	(1,1 ; 1,5)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM13				
N	189	114	75	0,8479 (a)
Media (DE)	1,6 (1,0)	1,6 (1,0)	1,6 (1,0)	
I.C. 95%	(1,4 ; 1,7)	(1,4 ; 1,8)	(1,3 ; 1,8)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
HAD ITEM14				
N	189	114	75	0,9883 (a)
Media (DE)	1,2 (1,0)	1,2 (0,9)	1,2 (1,0)	
I.C. 95%	(1,0 ; 1,3)	(1,0 ; 1,4)	(0,9 ; 1,4)	
Mediana (Mín/Máx)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	

(a) T-Student independiente; (b) Exacto-Mantel-Haenszel

Tabla 12. Respuesta a las cuestiones de la escala de Ansiedad Depresión Hospitalaria en función del genotipo COMT de los pacientes.

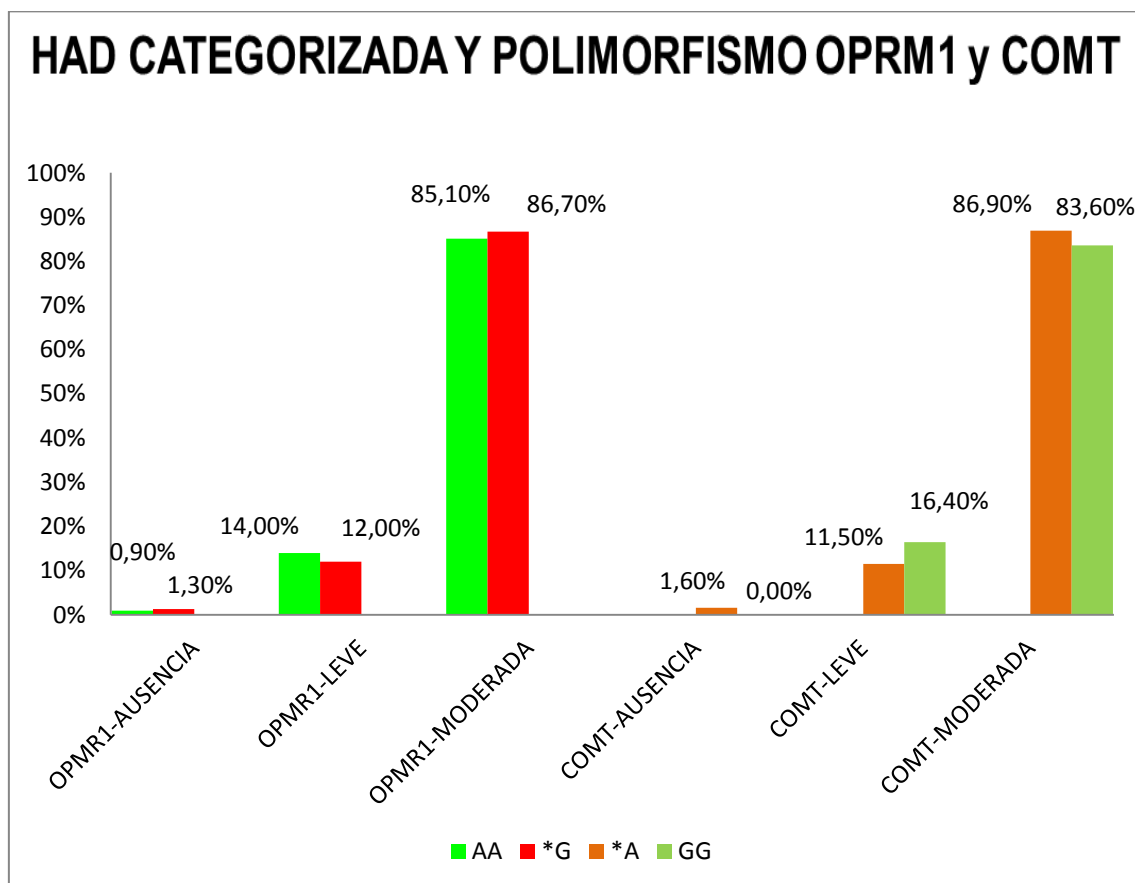
rs4680	A*	GG	P-Valor
HAD TOTAL			
N	122	67	
Media (DE)	22,4 (6,8)	21,9 (6,7)	0,5811 (a)
I.C. 95%	(21,2 ; 23,6)	(20,2 ; 23,5)	
Mediana (P25/P75)	23,0 (4,0/40,0)	23,0 (8,0/35,0)	
HAD TOTAL C			
N	122	67	
Ausencia	2 (1,6%)	0 (0,0%)	0,8463 (b)
Leve	14 (11,5%)	11 (16,4%)	
Moderada/grave	106 (86,9%)	56 (83,6%)	
HAD ANSIEDAD			
N	122	67	
Media (DE)	12,1 (3,7)	11,5 (3,7)	0,2436 (a)
I.C. 95%	(11,5 ; 12,8)	(10,6 ; 12,4)	
Mediana (P25/P75)	13,0 (3,0/20,0)	12,0 (3,0/19,0)	

rs4680	A*	GG	P-Valor
HAD DEPRESION			
N	122	67	
Media (DE)	10,3 (3,8)	10,4 (3,6)	0,8785 (a)
I.C. 95%	(9,6 ; 11,0)	(9,5 ; 11,2)	
Mediana (P25/P75)	10,0 (1,0/20,0)	10,0 (2,0/17,0)	
HAD ITEM1			
N	122	67	
Media (DE)	1,9 (0,9)	1,9 (0,8)	0,7614 (a)
I.C. 95%	(1,7 ; 2,0)	(1,7 ; 2,1)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM2			
N	122	67	
Media (DE)	1,6 (0,9)	1,8 (0,8)	0,0761 (a)
I.C. 95%	(1,4 ; 1,7)	(1,6 ; 2,0)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM3			
N	122	67	
Media (DE)	1,4 (1,1)	1,6 (1,0)	0,1829 (a)
I.C. 95%	(1,2 ; 1,6)	(1,4 ; 1,9)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM4			
N	122	67	
Media (DE)	1,3 (0,9)	1,5 (0,8)	0,0769 (a)
I.C. 95%	(1,1 ; 1,4)	(1,3 ; 1,7)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/4,0)	
HAD ITEM5			
N	122	67	
Media (DE)	2,7 (0,9)	2,6 (1,0)	0,5343 (a)
I.C. 95%	(2,5 ; 2,8)	(2,3 ; 2,8)	
Mediana (P25/P75)	3,0 (0,0/4,0)	2,0 (1,0/4,0)	
HAD ITEM6			
N	122	67	
Media (DE)	1,7 (0,9)	1,6 (0,8)	0,8141 (a)
I.C. 95%	(1,5 ; 1,8)	(1,5 ; 1,8)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/4,0)	2,0 (0,0/3,0)	

rs4680	A*	GG	P-Valor
HAD ITEM7			
N	122	67	
Media (DE)	1,6 (0,8)	1,4 (0,8)	0,0512 (a)
I.C. 95%	(1,5 ; 1,8)	(1,2 ; 1,6)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM8			
N	121	66	
Media (DE)	1,9 (0,9)	1,8 (1,0)	0,6031 (a)
I.C. 95%	(1,7 ; 2,1)	(1,6 ; 2,1)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/3,0)	2,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM9			
N	122	67	
Media (DE)	1,6 (0,9)	1,2 (0,9)	0,0123 (a)
I.C. 95%	(1,4 ; 1,7)	(1,0 ; 1,4)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM10			
N	121	67	
Media (DE)	1,2 (1,0)	1,1 (0,9)	0,5214 (a)
I.C. 95%	(1,0 ; 1,4)	(0,9 ; 1,3)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM11			
N	122	67	
Media (DE)	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)	0,9054 (a)
I.C. 95%	(1,2 ; 1,5)	(1,1 ; 1,6)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM12			
N	122	67	
Media (DE)	1,4 (0,9)	1,3 (0,8)	0,4320 (a)
I.C. 95%	(1,3 ; 1,6)	(1,1 ; 1,5)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
HAD ITEM13			
N	122	67	
Media (DE)	1,6 (1,0)	1,4 (1,0)	0,1753 (a)
I.C. 95%	(1,5 ; 1,8)	(1,2 ; 1,7)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	

rs4680	A*	GG	P-Valor
HAD ITEM14			
N	122	67	
Media (DE)	1,2 (1,0)	1,1 (0,9)	0,6720 (a)
I.C. 95%	(1,0 ; 1,4)	(0,9 ; 1,4)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (0,0/3,0)	1,0 (0,0/3,0)	
(a) T-Student independiente; (b) Exacto-Mantel-Haenszel			

Figura 23. Incidencia de depresión (valorada mediante la escala HAD) en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.



Euroq- 5D

Con este test pretendemos tener una visión global de cómo se afecta la calidad de vida de los pacientes en base a su experiencia y vivencia del dolor que padece. Contamos con dos valoraciones de este índice, previo al inicio del tratamiento y un año después. Se valoraron los siguientes aspectos: la movilidad, el cuidado personal, las actividades cotidianas, el dolor y la ansiedad. Todos estos parámetros son valorados según una escala de Likert del 1 al 3, donde 1 es ningún problema y 2 algún problema y 3 un problema importante (como ya indicamos en material y métodos). Esta valoración se completa el índice de salud global.

En las tablas 13 y 14 y figuras 24 y 25 se resume la relación entre el genotipo para cada polimorfismo y los distintos aspectos relacionados con la calidad de vida cotidiana del cuestionario EQD5 global y categorizados en relación con ambos polimorfismos SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT. Aunque en ninguno de los casos observamos diferencias estadísticamente significativas es reseñable comentar algunos aspectos.

En relación con el polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) observamos que un año después del inicio de tratamiento opioide se ha incrementado el número de pacientes con algún problema de movilidad (> en *G) y en la realización de las actividades cotidianas en los pacientes portadores de forma homocigota de los alelos ancestrales o naturales AA. Pero también se ha reducido el número de pacientes con problemas de autocuidarse y con problemas relacionados con la percepción del dolor en estos pacientes (AA), lo que probablemente ha contribuido a que el incremento de los problemas derivados de la ansiedad sean menores también en los pacientes portadores de forma homocigota de los alelo ancestrales o no naturales (AA). Todos estos datos en conjunto parece apuntar a **un efecto protector frente al efecto del dolor y sus consecuencias en estos pacientes en los portadores homocigotos del alelo natural ancestral (AA), que permitiría, al reducir los problemas derivados de la percepción del dolor, conservar la movilidad, mejorar el autocuidado y reducir los problemas relacionados con la ansiedad de los pacientes, los cuales, al incrementar sus posibilidades de realizar las actividades de la vida cotidiana, encontrarían algunos problemas de más a este nivel** (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs1799971>).

Por el contrario los pacientes portadores de la mutación SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G), tanto AG como GG, presentarían una peor evolución a este nivel.

En relación con el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT observamos que un año después del inicio de tratamiento opioide se ha incrementado el número de pacientes con algún problema de movilidad y en la realización de las actividades cotidianas en los pacientes con el polimorfismo (> en *A). Como han sido los pacientes portadores de forma homocigota de los alelo ancestrales o naturales (GG) los que han presentado una mayor reducción en el número de pacientes con problemas de autocuidado en y los problemas relacionados con la percepción del dolor, parece que, en este caso también la presencia de **homocigocis en el alelo natural ancestral (GG), realizaría un efecto protector frente al efecto del dolor y sus consecuencias en estos pacientes frente a los portadores del polimorfismo (posiblemente en este caso, por la insensibilidad al dolor, que permitiría, al reducir los problemas derivados de la percepción del dolor, conservar la movilidad, la capacidad de realizar las actividades de la vida cotidiana y mejorar el autocuidado** (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs4680>).

Por el contrario los pacientes portadores de la mutación SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT, tanto AA como AG, presentarían una peor evolución a este nivel.

En relación con la ansiedad, nuestros resultados difieren de los referidos en la literatura dado que en nuestra población la presencia de los alelos GG se relaciona con mayor desarrollo de problemas relacionados con la depresión y la ansiedad, cuando, como ya comentamos con anterioridad, ha sido el alelo A-Met (esto es, los polimorfismo AA y AG del gen COMT) el que se ha relacionado con el desarrollo de ansiedad (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs4680>).

Tabla 13. Respuesta a las cuestiones del cuestionario EuroQol 5D en función del genotipo OPRM1 de los pacientes.

A. GLOBAL

RS1799971 (OPRM1)	Total	AA	*G	P-Valor
ACT EQ5D GLOBAL				
N	189	114	75	0,4394 (a)
Media (DE)	50,5 (15,9)	51,2 (14,7)	49,4 (17,6)	
I.C. 95%	(48,2 ; 52,8)	(48,5 ; 54,0)	(45,4 ; 53,5)	
Mediana (P25/P75)	50,0 (0,0/100,0)	50,0 (0,0/80,0)	50,0 (2,0/100,0)	
PRE EQ5D MOVILIDAD				
N	189	114	75	0,2205 (b)
1	50 (26,5%)	33 (28,9%)	17 (22,7%)	
2	126 (66,7%)	75 (65,8%)	51 (68,0%)	
3	13 (6,9%)	6 (5,3%)	7 (9,3%)	
ACT EQ5D MOVILIDAD				
N	189	114	75	0,3119 (b)
1	25 (13,2%)	19 (16,7%)	6 (8,0%)	
2	152 (80,4%)	87 (76,3%)	65 (86,7%)	
3	12 (6,3%)	8 (7,0%)	4 (5,3%)	
PRE EQ5D CUIDADO PERSONAL				
N	189	114	75	0,7704 (b)
1	43 (22,8%)	26 (22,8%)	17 (22,7%)	
2	135 (71,4%)	80 (70,2%)	55 (73,3%)	
3	11 (5,8%)	8 (7,0%)	3 (4,0%)	
ACT EQ5D CUIDADO PERSONAL				
N	189	114	75	1,0000 (b)
1	51 (27,0%)	32 (28,1%)	19 (25,3%)	
2	130 (68,8%)	76 (66,7%)	54 (72,0%)	
3	8 (4,2%)	6 (5,3%)	2 (2,7%)	

RS1799971 (OPRM1)	Total	AA	*G	P-Valor
PRE EQ5D ACT COTIDIANAS				
N	189	114	75	0,1765 (b)
1	57 (30,2%)	39 (34,2%)	18 (24,0%)	
2	121 (64,0%)	69 (60,5%)	52 (69,3%)	
3	11 (5,8%)	6 (5,3%)	5 (6,7%)	
ACT EQ5D ACT COTIDIANAS				
N	189	114	75	0,2506 (b)
1	20 (10,6%)	10 (8,8%)	10 (13,3%)	
2	138 (73,0%)	83 (72,8%)	55 (73,3%)	
3	31 (16,4%)	21 (18,4%)	10 (13,3%)	
PRE EQ5D DOLOR				
N	189	114	75	0,5613 (b)
1	3 (1,6%)	1 (0,9%)	2 (2,7%)	
2	117 (61,9%)	70 (61,4%)	47 (62,7%)	
3	69 (36,5%)	43 (37,7%)	26 (34,7%)	
ACT EQ5D DOLOR				
N	189	114	75	0,3685 (b)
1	10 (5,3%)	6 (5,3%)	4 (5,3%)	
2	105 (55,6%)	67 (58,8%)	38 (50,7%)	
3	74 (39,2%)	41 (36,0%)	33 (44,0%)	
PRE EQ5D ANSIEDAD				
N	189	114	75	0,8138 (b)
1	46 (24,3%)	27 (23,7%)	19 (25,3%)	
2	113 (59,8%)	71 (62,3%)	42 (56,0%)	
3	30 (15,9%)	16 (14,0%)	14 (18,7%)	
ACT EQ5D ANSIEDAD				
N	189	114	75	0,2130 (b)
1	33 (17,5%)	24 (21,1%)	9 (12,0%)	
2	107 (56,6%)	62 (54,4%)	45 (60,0%)	
3	49 (25,9%)	28 (24,6%)	21 (28,0%)	
PRE EQ5D INDICE				
N	189	114	75	0,5529 (a)
Media (DE)	0,664 (0,082)	0,667 (0,085)	0,659 (0,076)	
I.C. 95%	(0,652 ; 0,675)	(0,651 ; 0,682)	(0,642 ; 0,677)	
Mediana (P25/P75)	0,657 (0,305/0,910)	0,657 (0,305/0,910)	0,649 (0,521/0,857)	

RS1799971 (OPRM1)	Total	AA	*G	P-Valor
ACT EQ5D INDICE				
N	189	114	75	
Media (DE)	0,645 (0,092)	0,650 (0,096)	0,636 (0,086)	0,2997 (a)
I.C. 95%	(0,632 ; 0,658)	(0,633 ; 0,668)	(0,616 ; 0,656)	
Mediana (P25/P75)	0,600 (0,464/0,910)	0,600 (0,532/0,910)	0,600 (0,464/0,910)	
P-valor vs basal (C)	0,0053	0,0840	0,0160	

(a) T-Student independiente; (b) Exacto-Mantel-Haenszel; (C) T-Student apareado

B. CATEGORIZADA

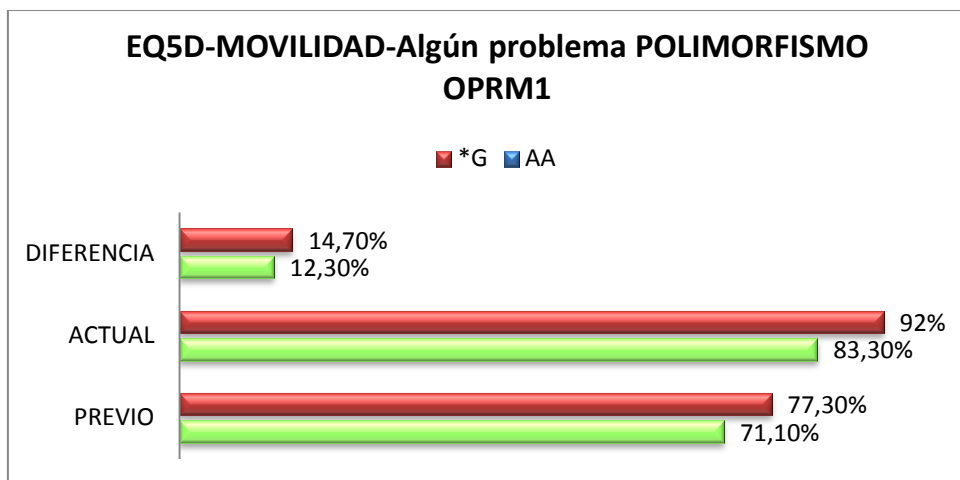
EuroQol 5D Categorizada

RS1799971 (OPRM1)	Total	AA	*G	P-Valor
EQ5D MOVILIDAD (algún problema)				
N	189	114	75	
Visita Previa	139 (73,5%)	81 (71,1%)	58 (77,3%)	0,4006 (a)
Visita Actual	164 (86,8%)	95 (83,3%)	69 (92,0%)	0,1234 (a)
Cambio	13,2 (52,4)	12,3 (56,7)	14,7 (45,6)	0,7500 (b)
PRE EQ5D CUIDADO PERSONAL (algún problema)				
N	189	114	75	
Visita Previa	146 (77,2%)	88 (77,2%)	58 (77,3%)	1,0000 (a)
Visita Actual	138 (73,0%)	82 (71,9%)	56 (74,7%)	0,7392 (a)
Cambio	-4,2 (20,2)	-5,3 (22,4)	-2,7 (16,2)	0,3574 (b)
PRE EQ5D ACTIVIDADES COTIDIANAS (algún problema)				
N	189	114	75	
Visita Previa	132 (69,8%)	75 (65,8%)	57 (76,0%)	0,1478 (a)
Visita Actual	169 (89,4%)	104 (91,2%)	65 (86,7%)	0,3416 (a)
Cambio	19,6 (54,5)	25,4 (52,9)	10,7 (55,9)	0,0680 (b)
PRE EQ5D DOLOR (algún problema)				
N	189	114	75	
Visita Previa	186 (98,4%)	113 (99,1%)	73 (97,3%)	0,5638 (a)
Visita Actual	179 (94,7%)	108 (94,7%)	71 (94,7%)	1,0000 (a)
Cambio	-3,7 (26,0)	-4,4 (24,5)	-2,7 (28,3)	0,6581 (b)
PRE EQ5D ANSIEDAD (algún problema)				
N	189	114	75	
Visita Previa	143 (75,7%)	87 (76,3%)	56 (74,7%)	0,8629 (a)
Visita Actual	156 (82,5%)	90 (78,9%)	66 (88,0%)	0,1211 (a)
Cambio	6,9 (56,5)	2,6 (57,2)	13,3 (55,3)	0,2039 (b)
RS1799971 (OPRM1)	Total	AA	*G	P-Valor

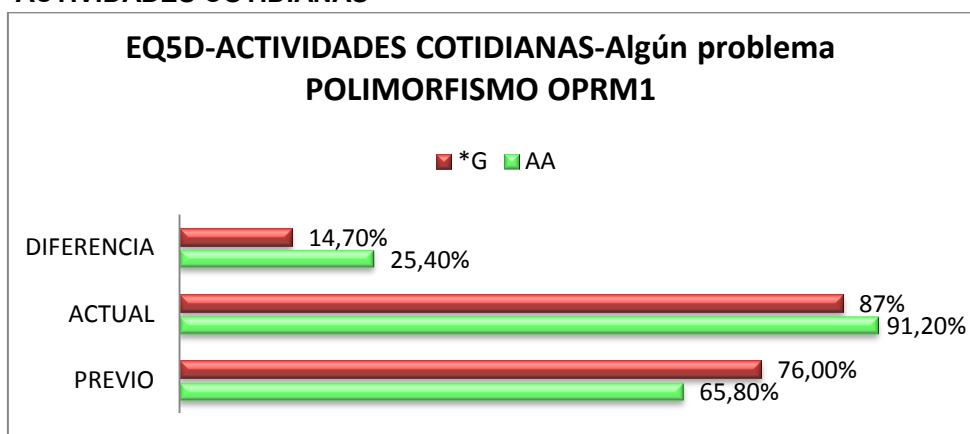
(a) Exacto-Fisher; (b) T-Student independiente

Figura 24. Valores categorizados EQ5D en relación con los polimorfismos del gen OPRM1.

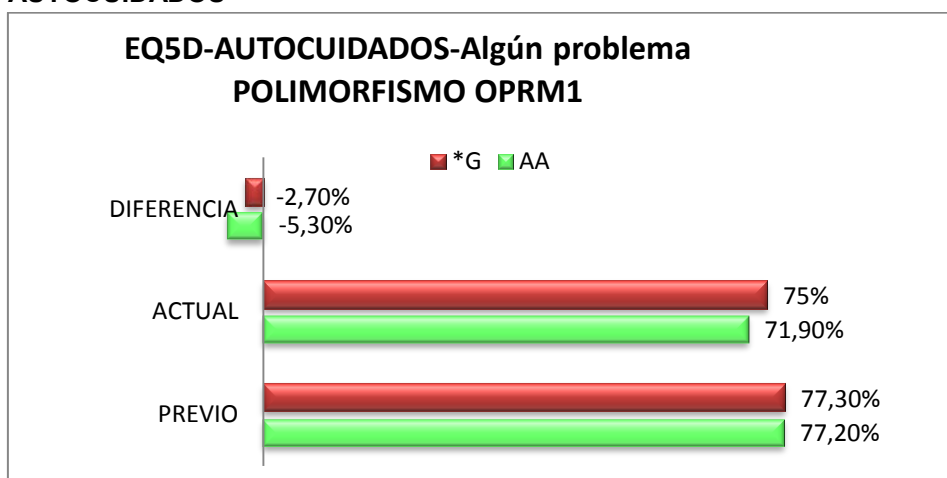
A. MOVILIDAD



B. ACTIVIDADES COTIDIANAS



C. AUTOCUIDADOS



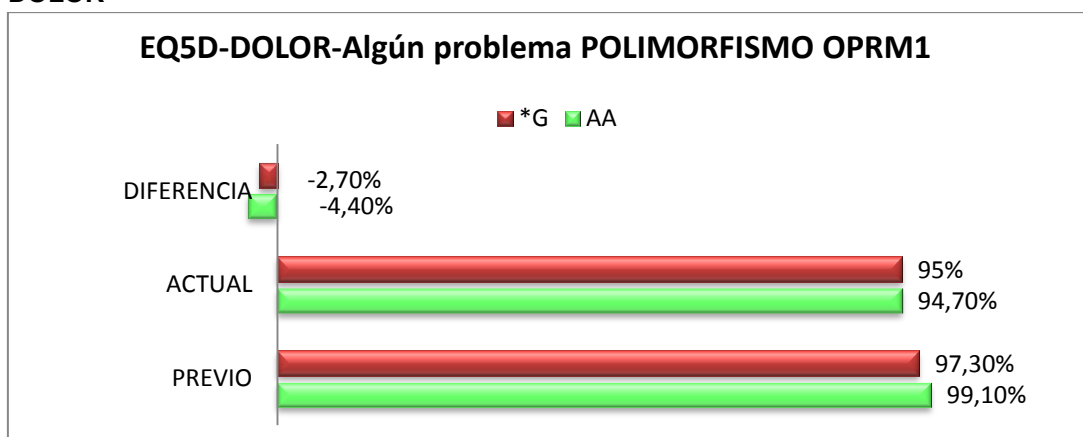
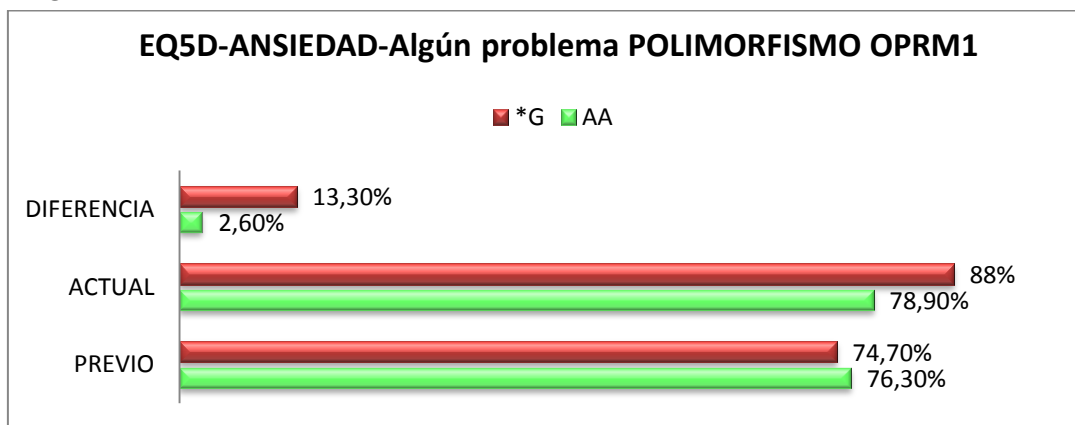
D. DOLOR**E. ANSIEDAD**

Tabla 14. Respuesta a las cuestiones del cuestionario EuroQol 5D en función del genotipo COMT de los pacientes.

A. GLOBAL

RS4680 (COMT)	A*	GG	P-Valor
ACT EQ5D GLOBAL			
N	122	67	0,0908 (a)
Media (DE)	52,0 (15,5)	47,9 (16,4)	
I.C. 95%	(49,2 ; 54,7)	(43,9 ; 51,9)	
Mediana (P25/P75)	50,0 (0,0/100,0)	50,0 (1,0/80,0)	
PRE EQ5D MOVILIDAD			
N	122	67	0,0948 (b)
1	35 (28,7%)	15 (22,4%)	
2	82 (67,2%)	44 (65,7%)	
3	5 (4,1%)	8 (11,9%)	
ACT EQ5D MOVILIDAD			
N	122	67	1,0000 (b)
1	16 (13,1%)	9 (13,4%)	
2	98 (80,3%)	54 (80,6%)	
3	8 (6,6%)	4 (6,0%)	
PRE EQ5D CUIDADO PERSONAL			
N	122	67	0,5502 (b)
1	32 (26,2%)	11 (16,4%)	
2	81 (66,4%)	54 (80,6%)	
3	9 (7,4%)	2 (3,0%)	
ACT EQ5D CUIDADO PERSONAL			
N	122	67	1,0000 (b)
1	35 (28,7%)	16 (23,9%)	
2	80 (65,6%)	50 (74,6%)	
3	7 (5,7%)	1 (1,5%)	

RS4680 (COMT)	A*	GG	P-Valor
PRE EQ5D ACT COTIDIANAS			
N	122	67	0,3343 (b)
1	34 (27,9%)	23 (34,3%)	
2	80 (65,6%)	41 (61,2%)	
3	8 (6,6%)	3 (4,5%)	
ACT EQ5D ACT COTIDIANAS			
N	122	67	0,3038 (b)
1	10 (8,2%)	10 (14,9%)	
2	91 (74,6%)	47 (70,1%)	
3	21 (17,2%)	10 (14,9%)	
PRE EQ5D DOLOR			
N	122	67	0,7656 (b)
1	3 (2,5%)	0 (0,0%)	
2	72 (59,0%)	45 (67,2%)	
3	47 (38,5%)	22 (32,8%)	
ACT EQ5D DOLOR			
N	122	67	0,3566 (b)
1	6 (4,9%)	4 (6,0%)	
2	65 (53,3%)	40 (59,7%)	
3	51 (41,8%)	23 (34,3%)	
PRE EQ5D ANSIEDAD			
N	122	67	0,6299 (b)
1	29 (23,8%)	17 (25,4%)	
2	72 (59,0%)	41 (61,2%)	
3	21 (17,2%)	9 (13,4%)	
ACT EQ5D ANSIEDAD			
N	122	67	0,4867 (b)
1	23 (18,9%)	10 (14,9%)	
2	69 (56,6%)	38 (56,7%)	
3	30 (24,6%)	19 (28,4%)	
PRE EQ5D INDICE			
N	122	67	0,1376 (a)
Media (DE)	0,670 (0,079)	0,652 (0,086)	
I.C. 95%	(0,656 ; 0,684)	(0,631 ; 0,673)	
Mediana (P25/P75)	0,657 (0,521/0,910)	0,657 (0,305/0,910)	

RS4680 (COMT)	A*	GG	P-Valor
ACT EQ5D INDICE			
N	122	67	
Media (DE)	0,644 (0,092)	0,645 (0,094)	0,9591 (a)
I.C. 95%	(0,628 ; 0,661)	(0,622 ; 0,668)	
Mediana (P25/P75)	0,600 (0,464/0,910)	0,600 (0,536/0,910)	
P-valor vs basal (c)	0,0012	0,6011	

(a) T-Student independiente; (b) Exacto-Mantel-Haenszel; (c) T-Student apareado

B. CATEGORIZADA

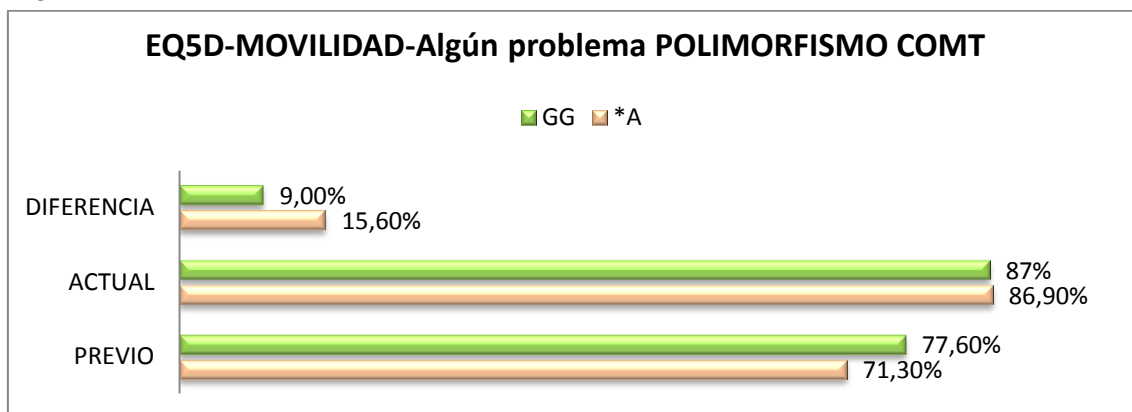
EuroQol 5D Categorizada

Grupo: RS4680 A	AZ	GG	P-Valor
EQ5D MOVILIDAD (algún problema)			
N	122	67	
Visita Previa	87 (71,3%)	52 (77,6%)	0,3918 (a)
Visita Actual	106 (86,9%)	58 (86,6%)	1,0000 (a)
Cambio	15,6 (51,5)	9,0 (54,3)	0,4079 (b)
EQ5D CUIDADO PERSONAL (algún problema)			
N	122	67	
Visita Previa	90 (73,8%)	56 (83,6%)	0,1482 (a)
Visita Actual	87 (71,3%)	51 (76,1%)	0,4992 (a)
Cambio	-2,5 (15,6)	-7,5 (26,5)	0,1595 (b)
EQ5D ACTIVIDADES COTIDIANAS (algún problema)			
N	122	67	
Visita Previa	88 (72,1%)	44 (65,7%)	0,4083 (a)
Visita Actual	112 (91,8%)	57 (85,1%)	0,2152 (a)
Cambio	19,7 (57,0)	19,4 (50,0)	0,9742 (b)
EQ5D DOLOR (algún problema)			
N	122	67	
Visita Previa	119 (97,5%)	67 (100,0%)	0,5534 (a)
Visita Actual	116 (95,1%)	63 (94,0%)	0,7449 (a)
Cambio	-2,5 (27,2)	-6,0 (23,9)	0,3765 (b)
EQ5D ANSIEDAD (algún problema)			
N	122	67	
Visita Previa	93 (76,2%)	50 (74,6%)	0,8600 (a)
Visita Actual	99 (81,1%)	57 (85,1%)	0,5530 (a)
Cambio	4,9 (57,3)	10,4 (55,4)	0,5216 (b)

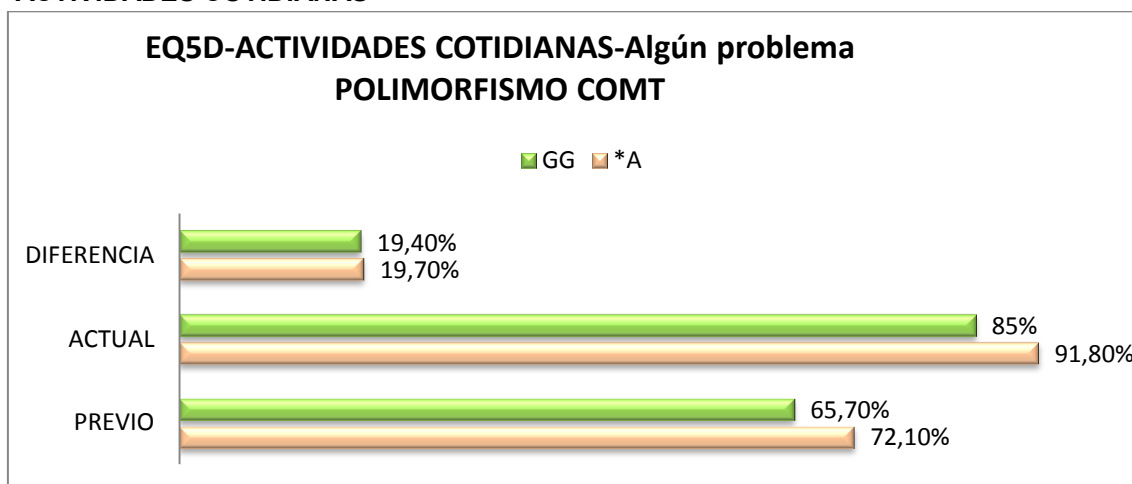
Grupo: RS4680 A	AZ	GG	P-Valor
(a) Exacto-Fisher; (b) T-Student independiente			

Figura 25. Valores categorizados EQ5D en relación con los polimorfismos del gen COMT.

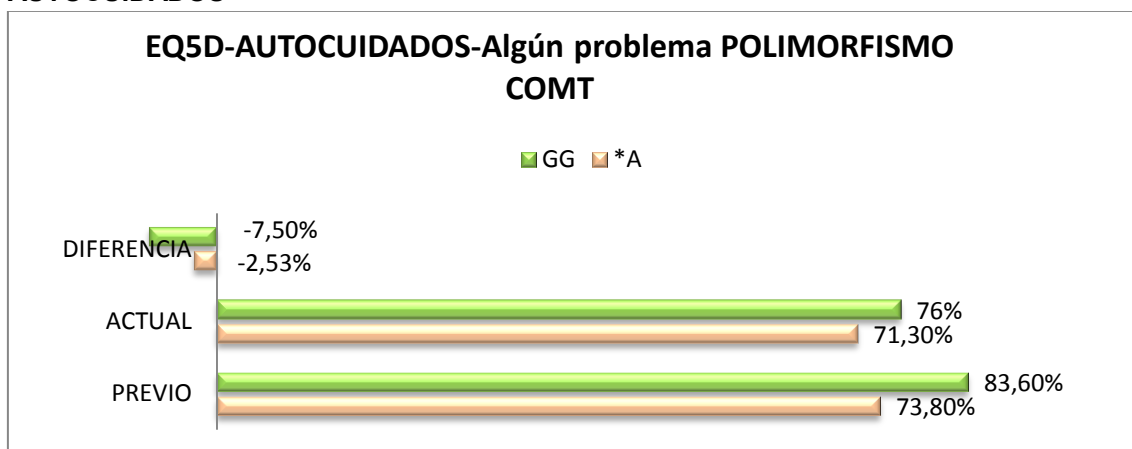
A. MOVILIDAD

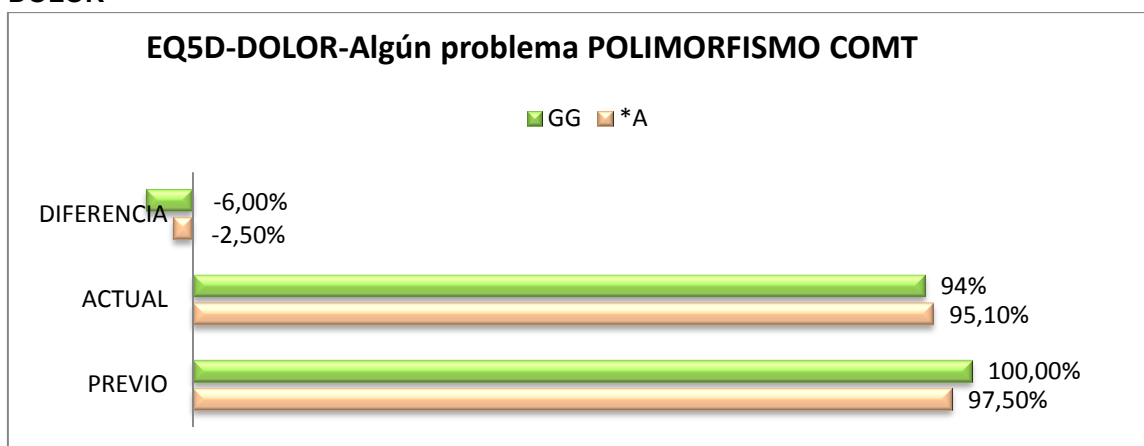
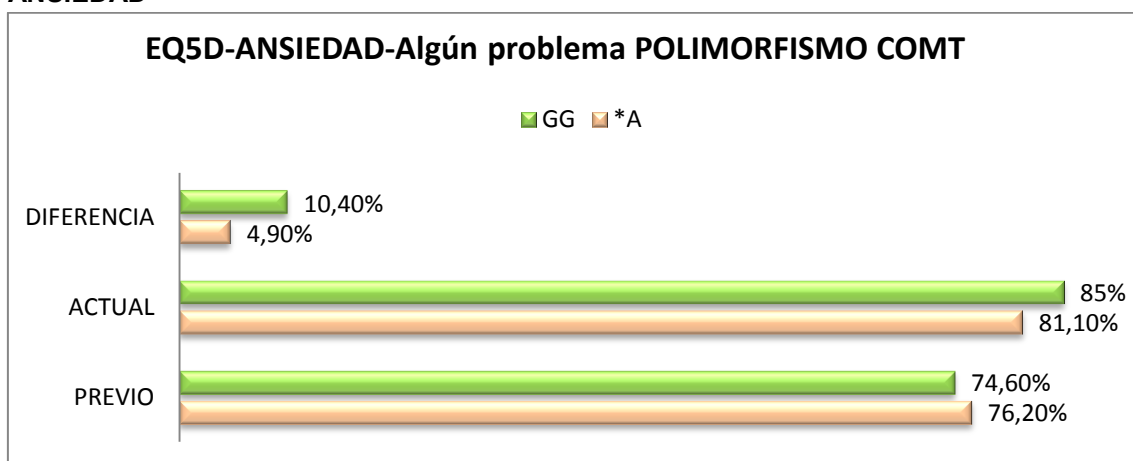


B. ACTIVIDADES COTIDIANAS



C. AUTOCUIDADOS



D. DOLOR**E. ANSIEDAD****2.7. Tratamientos con Opioides y otros analgésicos en la muestra de pacientes estudiados.**

Las tablas 15 a 17 y la figuras 26 (A, B y C), resumen el consumo de analgésicos por parte de los pacientes. El fármaco las usado ha sido Tramadol seguido de Oxycodona / Naloxona, Tapentadol y Fentanilo. Este patrón se repite en relación con los dos genotipos OPRM1 y COMT estudiados (figura 26).

No hemos conseguido encontrar asociación ninguna entre los opiáceos prescritos y los polimorfismos de ambos genes.

La distribución del consumo de opioides no está significativamente asociada a los polimorfismos genéticos estudiados en ningún caso (tablas 16 y 17).

Tampoco hemos conseguido encontrar, hasta ahora, un tipo concreto de polimorfismo que se asocie con una clara mayor necesidad de consumo de opiáceos en general o con un fármaco en concreto, con la excepción de Tapentadol que presentó un significativo mayor uso en los portadores de los alelos ancestrales o naturales AA del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1)

(29,8%) frente a los polimorfismos AG y GG del polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) (tabla 16).

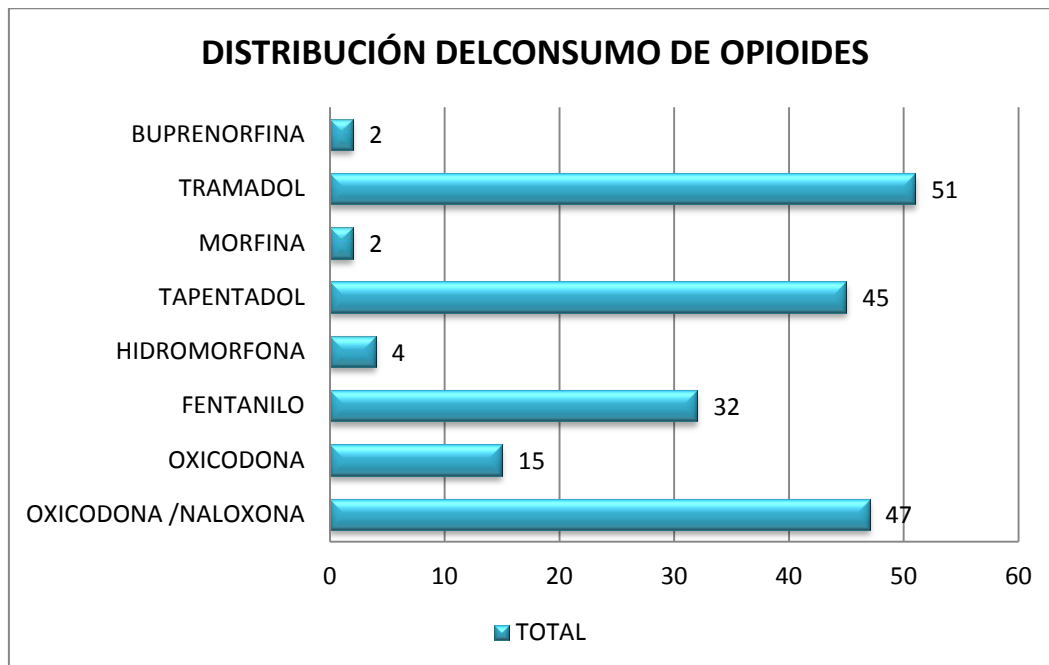
Consideramos que esto es debido a que la prescripción se hace fundamentalmente en base a la intensidad de dolor de los pacientes y de su tolerancia al tratamiento.

Tabla 15. Consumo de analgésicos en el total de la población estudiada.

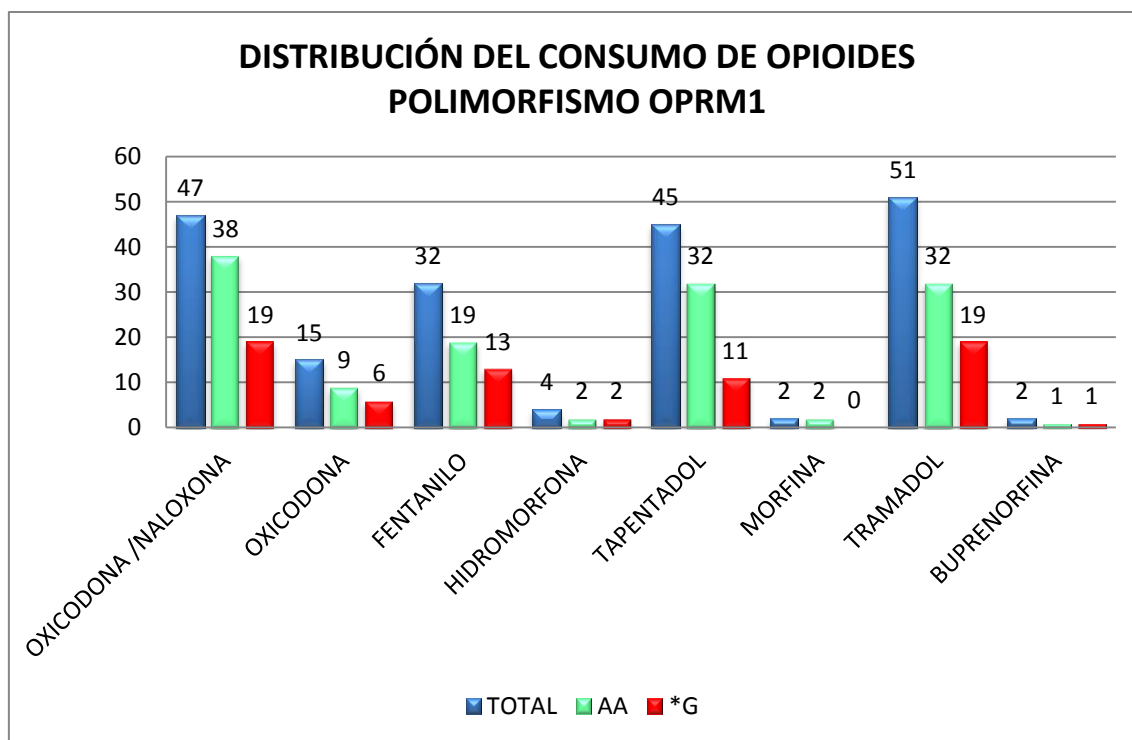
Grupo terapéutico		N	%
Opiáceos N=149, 78,8%	OXICODONA	15	7,9
	OXICODONA_NALOXONA	32	16,9
	HIDROMORFONA	4	2,1
	MORFINA	2	1,1
	TRAMADOL	51	27
	FENTANILO	19	10,1
	BUPRENORFINA	2	1,1
	RESCAT.EMORF	--	---
	RESCAT EFF	17	9
	RESCAT ABS	2	1,1
	RESCATPCFENT	--	---
	RESCMORF	--	---
	RESCTRAM	1	0,5
	TAPENTADOL	46	24,3
Anticonvulsivantes N=88, 46,6%	GABAPENTINA	27	14,3
	PREGABALINA	61	32,3
	CARBAMACEPINA	1	0,5
	TOPIRAMATO	2	1,1
BZD	CLONACEPAN	45	23,8
Antidepresivos N=40, 21,2%	DULOXETINA	27	14,3
	AMITRIPTILINA	8	4,2
	OTROSIRS	8	4,2
	OTROSTC	1	0,5
	BLOQUEOS	64	33,9
	IESTEROIDES	25	13,2
	INFUSION	9	4,8
	ESTIMULACION	3	1,6
	AINES	117	61,9
AnL N=13, 6,9%	Lidocaina-5	8	4,2
	Capsaicina-8	7	3,7

Figura 26. Distribución de opioides en el total de la población y en relación con los polimorfismos SNPs OPRM1 y COMT.

A. GLOBAL



B. OPRM1



C. COMT

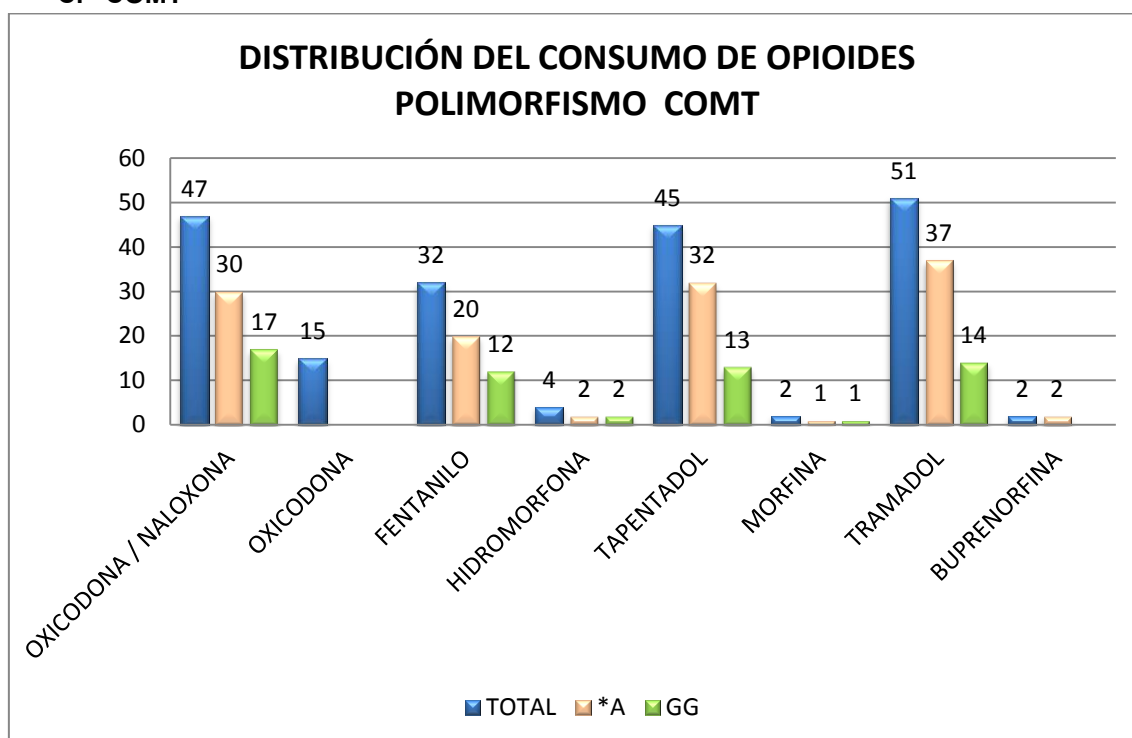


Tabla 16. Comparación en el uso de Opioides en la población y en relación con el polimorfismo SNPs OPRM1.

Tratamientos				
rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
OXICODONA / OXICODONA NALOXONA	47 (24,9%)	28 (24,6%)	19 (25,3%)	1,0000 (a)
OXICODONA	15 (7,9%)	9 (7,9%)	6 (8,0%)	1,0000 (a)
OXICODONA NALOXONA	32 (16,9%)	19 (16,7%)	13 (17,3%)	1,0000 (a)
HIDROMORFONA	4 (2,1%)	2 (1,8%)	2 (2,7%)	0,6498 (a)
TAPENTADOL	45 (23,8%)	34 (29,8%)	11 (14,7%)	0,0226 (a)
MORFINA	2 (1,1%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0,5187 (a)
TRAMADOL	51 (27,0%)	32 (28,1%)	19 (25,3%)	0,7392 (a)
RESCAT EFF	18 (9,5%)	14 (12,3%)	4 (5,3%)	0,1336 (a)
RESCAT ABS	2 (1,1%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0,5187 (a)
RESCTRAM	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,3968 (a)
GABAPENTINA	27 (14,3%)	20 (17,5%)	7 (9,3%)	0,1391 (a)
CLONACEPAN	45 (23,8%)	27 (23,7%)	18 (24,0%)	1,0000 (a)
PREGABALINA	60 (31,7%)	32 (28,1%)	28 (37,3%)	0,2031 (a)
DULOXETINA	28 (14,8%)	14 (12,3%)	14 (18,7%)	0,2954 (a)
AMITRIPTILINA	8 (4,2%)	3 (2,6%)	5 (6,7%)	0,2684 (a)
OTROSIRS	8 (4,2%)	3 (2,6%)	5 (6,7%)	0,2684 (a)
OTROSTC	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1,0000 (a)
CARBAMACEPINA	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1,0000 (a)
BLOQUEOS	65 (34,6%)	38 (33,6%)	27 (36,0%)	0,7562 (a)
IESTEROIDES	25 (13,3%)	19 (16,8%)	6 (8,0%)	0,1233 (a)
INFUSION	10 (5,3%)	7 (6,2%)	3 (4,0%)	0,7422 (a)
ESTIMULACION	4 (2,1%)	4 (3,5%)	0 (0,0%)	0,1532 (a)
AINES	115 (60,8%)	68 (59,6%)	47 (62,7%)	0,7611 (a)
FENTANILO	20 (10,6%)	13 (11,4%)	7 (9,3%)	0,8100 (a)
BUPRENORFINA	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,3%)	1,0000 (a)
TOPIRAMATO	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,3%)	1,0000 (a)
LIDOCAINA 5	8 (4,2%)	7 (6,1%)	1 (1,3%)	0,1490 (a)
CAPSAICINA	7 (3,7%)	6 (5,3%)	1 (1,3%)	0,2470 (a)
(a) Exacto-Fisher				

P<0,05

Tabla 17. Comparación en el uso de Opioides en la población y en relación con el polimorfismo SNPs COMT.

Tratamientos			
rs4680	A*	GG	P-Valor
OXICODONA / OXICODONA NALOXONA	30 (24,6%)	17 (25,4%)	1,0000 (a)
OXICODONA	10 (8,2%)	5 (7,5%)	1,0000 (a)
OXICODONA NALOXONA	20 (16,4%)	12 (17,9%)	0,8404 (a)
HIDROMORFONA	3 (2,5%)	1 (1,5%)	1,0000 (a)
TAPENTADOL	32 (26,2%)	13 (19,4%)	0,3725 (a)
MORFINA	2 (1,6%)	0 (0,0%)	0,5399 (a)
TRAMADOL	37 (30,3%)	14 (20,9%)	0,1751 (a)
RESCAT EFF	10 (8,2%)	8 (11,9%)	0,4423 (a)
RESCAT ABS	1 (0,8%)	1 (1,5%)	1,0000 (a)
RESCTRAM	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1,0000 (a)
GABAPENTINA	19 (15,6%)	8 (11,9%)	0,6644 (a)
CLONACEPAN	29 (23,8%)	16 (23,9%)	1,0000 (a)
PREGABALINA	41 (33,6%)	19 (28,4%)	0,5154 (a)
DULOXETINA	16 (13,1%)	12 (17,9%)	0,3971 (a)
AMITRIPTILINA	6 (4,9%)	2 (3,0%)	0,7142 (a)
OTROSIRS	4 (3,3%)	4 (6,0%)	0,4571 (a)
OTROSTC	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0,3564 (a)
CARBAMACEPINA	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1,0000 (a)
BLOQUEOS	42 (34,7%)	23 (34,3%)	1,0000 (a)
IESTEROIDES	18 (14,9%)	7 (10,4%)	0,5029 (a)
INFUSION	6 (5,0%)	4 (6,0%)	0,7461 (a)
ESTIMULACION	2 (1,6%)	2 (3,0%)	0,6159 (a)
AINES	71 (58,2%)	44 (65,7%)	0,3520 (a)
FENTANILO	14 (11,5%)	6 (9,0%)	0,8053 (a)
BUPRENORFINA	1 (0,8%)	1 (1,5%)	1,0000 (a)
TOPIRAMATO	1 (0,8%)	1 (1,5%)	1,0000 (a)
LIDOCAINA 5	6 (4,9%)	2 (3,0%)	0,7142 (a)
CAPSAICINA	6 (4,9%)	1 (1,5%)	0,4245 (a)

(a) Exacto-Fisher

2.8. Necesidades suplementarias de analgesia en la población estudiada en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.

La figura 26 muestra las necesidades de analgesia de rescate en función de los polimorfismos SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio.

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, indicar que se precisó medicación de rescate en un 14,04% de los pacientes portadores del alelo salvaje-natural (wild type) AA del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1), y en un 6,67% de los pacientes portadores de los alelos polimórficos AG y GG del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1). En relación con el gen de la COMT, precisó medicación de rescate un 13,43% de los pacientes portadores del alelo salvaje-natural (wild type) GG del gen de la COMT, y un 9,84% de los pacientes portadores de los alelos polimórficos AG y AA del gen de la COMT. Y, de los 21 pacientes que precisaron analgesia de rescate, en los portadores del alelo salvaje-natural (wild type) AA del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) la necesidad de usar analgesia de rescate fue casi tres veces mayor (un 53,09% mayor) que en individuos hetero y homocigotos para el alelo polimórfico (AG y GG) del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del receptor opioide μ 1 (OPRM1). Y que en los portadores del alelo salvaje-natural (wild type) GG del gen de la COMT la necesidad de usar analgesia de rescate fue menor (un 14,28% menor) que en individuos hetero y homocigotos para el alelo polimórfico (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT.

En la muestra estudiada solo precisaron rescate de forma habitual y carácter continuo 21 pacientes lo que supone un 11,11% del total, realmente muy pocos pacientes. Estos pacientes que de forma sistemática necesitan suplementos analgésicos en situaciones concretas y que en bastantes ocasiones implican un aumento de actividad, es lo que se define como dolor irruptivo incidental. El dolor irruptivo fue definido en principio para el dolor oncológico posteriormente se ha identificado en pacientes no oncológicos, la diferencia fundamental en este grupo de pacientes es que la frecuencia de dolor incidental es mayor. Entre los pacientes con dolor crónico no oncológico el dolor musculoesquelético es una de las causas más prevalentes.

Los pacientes con dolor músculo-esquelético y relacionado con sus actividades suponen en nuestro estudio el 63% de los casos. Por el contrario, los pacientes con dolor oncológico tienden a tener más dolor irruptivo de carácter espontáneo. La fisiopatología del dolor es bastante similar en los dos grupos de pacientes: elevada incidencia de dolor somático, también dolor neuropático, y muchos pacientes con dolor mixto, en particular en el grupo de dolor no oncológico, con frecuente asociación dolor nociceptivo y neuropático (Sabato A, 2010).

En nuestro estudio la prevalencia de dolor irruptivo es bastante menor, debido en parte a que el tratamiento opioide basal de los pacientes ha sido diseñado en función de la necesidad de tratamiento de rescate.

Los pacientes portadores del polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) necesitaron complementar el tratamiento en un 23,81% de los casos con opioides para el dolor irruptivo, en cambio los pacientes homocigoto para el alelo salvaje-natural (wild type) (AA) necesitaron complementar la analgesia en un 76,19% de los casos. Este dato difiere del referido en la literatura, en la que se refiere, como ya se ha mencionado, que a nivel clínico la presencia del receptor mutado ("defectuoso") existente en los portadores del polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) (sujetos AG y GG) aporta una mayor sensibilidad al dolor, con la

consiguiente necesidad de dosis mayores de opioides para alcanzar analgesia. Estos datos proceden habitualmente de estudios realizados en pacientes con intenso dolor agudo, por ejemplo, en un contexto postoperatorio, mujeres histerectomizadas y en pacientes con artroplastia de rodilla, los pacientes portadores del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) precisan mayores dosis de morfina, fentanilo, oxicodona y alfentanilo, para alcanzar un nivel óptimo de analgesia porque los homocigotos (GG) para el alelo A118G presentan una menor sensibilidad a la respuesta opioide y, por tanto, responden menos a la morfina 6-glucurónido respecto a los heterocigotos (AG) y los homocigotos para la forma natural-salvaje (wild type) del gen (AA) (Stamer UM, 2007). En nuestro caso, sólo 6 pacientes de 189 son homocigotos GG para el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor OPRM1, y 69 de 189 son heterocigoto AG para el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor OPRM1. Probablemente, si tuviéramos una muestra mayor nuestros resultados se hubieran aproximado más a los de la literatura.

En cualquier caso, la mayor sensibilidad al dolor, con la consiguiente necesidad de dosis mayores de opioides para alcanzar analgesia descrita para la presencia del receptor mutado ("defectuoso") existente en los portadores del polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) (sujetos AG y GG) guarda relación con las características moleculares del receptor opioide inducido por el SNP. Este nuevo receptor presenta una mayor necesidad de opioides para alcanzar el efecto terapéutico. Los individuos con los alelos polimórficos deben recibir una mayor cantidad de analgésico opioide que los homocigotos para el alelo salvaje.

El polimorfismo 118A>G está localizado en el exón 1 del gen OPRM1 y consiste en la sustitución de una adenina por una guanina, esto se traduce en la sustitución de asparagina (N) por ácido aspártico (D) en la posición 40 extracelular del receptor μ (N40D). Esto supone la pérdida de la N-glicosilación de la región extracelular del receptor. Este cambio (N40D) a nivel proteico se traduce en dos subtipos de receptor μ 1 (hMOR-N o hMOR-D). Los efectos biológicos de este cambio en el receptor se hacen patentes en regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento de la intensidad dolorosa como el área somato-sensorial secundaria (SII) y la región ventro-posterolateral del tálamo. El principal efecto de esta nueva conformación es la disminución de eficacia por la pérdida de señalización inducida por agonistas sobre receptor. Los receptores opioides humanos inhiben los canales de calcio en los nociceptores presinápticos del asta dorsal de la médula espinal reduciendo la entrada de calcio en la célula, e inhibiendo la síntesis de neurotransmisores que amplifiquen la señal nociceptiva. Se distinguen dos isoformas de canales de calcio (V)2 implicadas en el proceso generadas por el splicing alternativo del exón e37a, la isoforma Ca(V)2.2e37a es más sensible al bloqueo necesitando hasta 4 veces menos estímulo que la forma ubiqua o salvaje Ca(V)2.2e37b (Oertel BG, 2009) (Lopez Soto EJ, 2013). La presencia del alelo G en este polimorfismo reduce la amplificación de la señal dolorosa aumentando el umbral de dolor.

En relación con el gen de la COMT, nuestros datos si son coincidentes con la literatura, en este sentido, observamos que en los portadores del alelo salvaje-natural (wild type) GG del gen de la COMT la necesidad de usar analgesia de rescate fue menor (un 14,28% menor) que en los individuos hetero y homocigotos para el alelo polimórfico (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT.

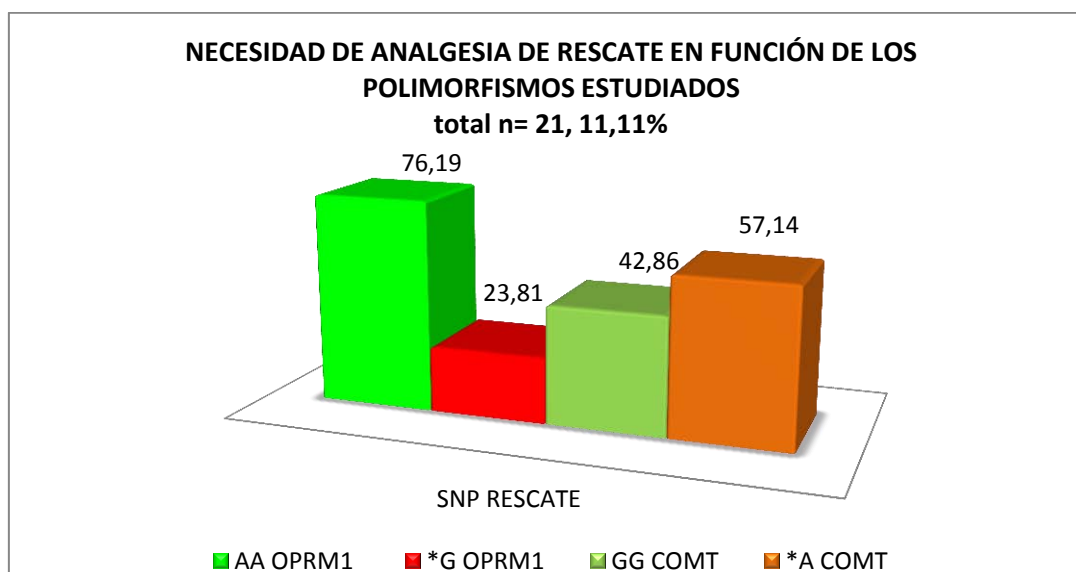
En este polimorfismo se ha descrito que los individuos homocigotos para el alelo Met158 Met (polimorfismo AA) presentan una baja activación del sistema de respuesta analgésica opioide (Zubieta J.K., 2003). Por ello el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) (denominado también COMT Val158Met) se ha relacionado con la variabilidad individual del dolor (Martínez-Jauand M., 2013). Observamos como en los pacientes portadores del polimorfismo met/met y met/val del polimorfismo rs 4680 del gen de la COMT constituyen la mitad de los pacientes que

precisan rescate. Esto quiere decir que los pacientes con menor actividad de la enzima COMT tienen mayores requerimientos de opioides, debido a un complejo sistema de interacciones entre el sistema catecolaminérgico y opioide a nivel central.

Hay estudios que confirman la hipótesis de que las variaciones en los niveles de catecolaminas inducidos por el polimorfismo Comt met 158 val se asocian con alteraciones funcionales en la ruta de la neurotransmisión opioide. En estudios de captación dinámica como el realizado por Zubieta se combina la tomografía de emisión de positrones con el empleo de carfentanil, un radio trazador selectivo para receptores μ -opioides. Se comprueba que existen cambios en el número, la distribución y afinidad de receptores μ -opioides en el circuito pálido estriado que reciben básicamente aferencias dopaminérgicas. La actividad del sistema de neurotransmisión opioide es inversamente proporcional a la actividad de la enzima COMT, por tanto las isoformas generadas por el polimorfismo estudiado se corresponderán con una menor activación de la respuesta analgésica endógena.

En los ganglios basales la metabolización de dopamina y noradrenalina es vital para el normal funcionamiento de las vías moduladoras de la nocicepción. La activación crónica de los receptores dopaminérgicos induce una disminución de encefalinas y concentración de ligandos en los receptores μ opioides. Los receptores μ opioides de los núcleos Ventral y Pálido juegan un importante papel en la regulación motivacional afectiva y cognitiva. El polimorfismo estudiado en el gen COMT influye en la respuesta opioide en muchas otras regiones del sistema nervioso central como el área antero-dorsal del cíngulo, en el tálamo anterior, amígdala y vermis cerebeloso. La corteza cingular anterior y el tálamo anterior se vinculan con la modulación afectiva de la experiencia dolorosa. El cíngulo ha sido asociado con los efectos cognitivos del dolor y con los mecanismos que median en el efecto placebo. Este estudio muestra como el polimorfismo genético de la enzima COMT causa diferencias en la percepción individual a estímulos dolorosos y en la respuesta psicológica secundaria. Los individuos que presentan menor umbral para el estímulo doloroso son los portadores del polimorfismo con alelos MET/MET que generan una enzima completamente disfuncional que no permitirá la metabolización de Dopamina en asociación con reducción de opioides endógenos y de receptores (Zubieta JK, 2013).

Figura 26. Necesidades de analgesia de rescate en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.



2.9. Uso de técnicas invasivas en la población estudiada en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.

Las figuras 27 a 29 y la tabla recogen la necesidad de uso de técnicas intervencionistas en la población estudiada en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.

Un total de 104 pacientes recibieron este tipo de tratamientos que se recogen en la figura 27, siendo la más frecuente los bloqueos neurolíticos. Las técnicas se pueden categorizar en bloqueos diagnósticos y neurolíticos mediante agentes químicos o radiofrecuencia convencional, infiltraciones de esteroides en el neuroeje, infusión espinal de fármacos o neuromodulación de cordones posteriores. La selección se realizó teniendo en cuenta en primer lugar la relación riesgo beneficio, el nivel de evidencia para cada técnica y la intensidad del dolor.

En este grupo de pacientes el mayor número de sujetos que han recibido técnicas intervencionistas para el tratamiento del dolor son los portadores del alelo salvaje-natural AA del gen OPRM1. Han sido tratados 68 pacientes homocigotos para el alelo salvaje (AA), un 65,38%, frente a 36 portadores del polimorfismo OPRM1 (AG y GG), un 34,62%. Los pacientes con los alelos ancestrales han recibido 1,58 veces más tratamiento intervencionista (casi el doble) que los que poseen los alelos polimórficos (figura 28), lo cual está en sintonía con la mayor necesidad de analgesia de rescate observada en estos pacientes y descrita con anterioridad. La figura 29 muestra como las técnicas intervencionistas son más frecuentes para el polimorfismo A118G del gen OPRM1 en presencia del alelo ancestral (AA), en cambio para el SNP G158A del gen COMT son más frecuentes cuando aparecen los alelos polimórficos (AG y AA) (figura 29). En relación con el gen de la COMT, el comportamiento de la población es el opuesto, así el mayor número de sujetos que han recibido técnicas intervencionistas para el tratamiento del dolor son los 68 portadores del polimorfismo COMT (AG y AA), un 65,38%, frente a los 36 portadores del alelo salvaje-natural GG del gen COMT. Podemos decir, coincidiendo con otros autores que los individuos que poseen un alelo polimórfico reciben este tratamiento 1,85 veces más que los pacientes que no lo poseen (figura 28) (Lopez Soto EJ, 2013).

Figura 27. Tipos de técnicas intervencionistas usadas en el total de la población.



Figura 28. Uso de técnicas intervencionistas en función de los polimorfismos OPRM1 estudiados.

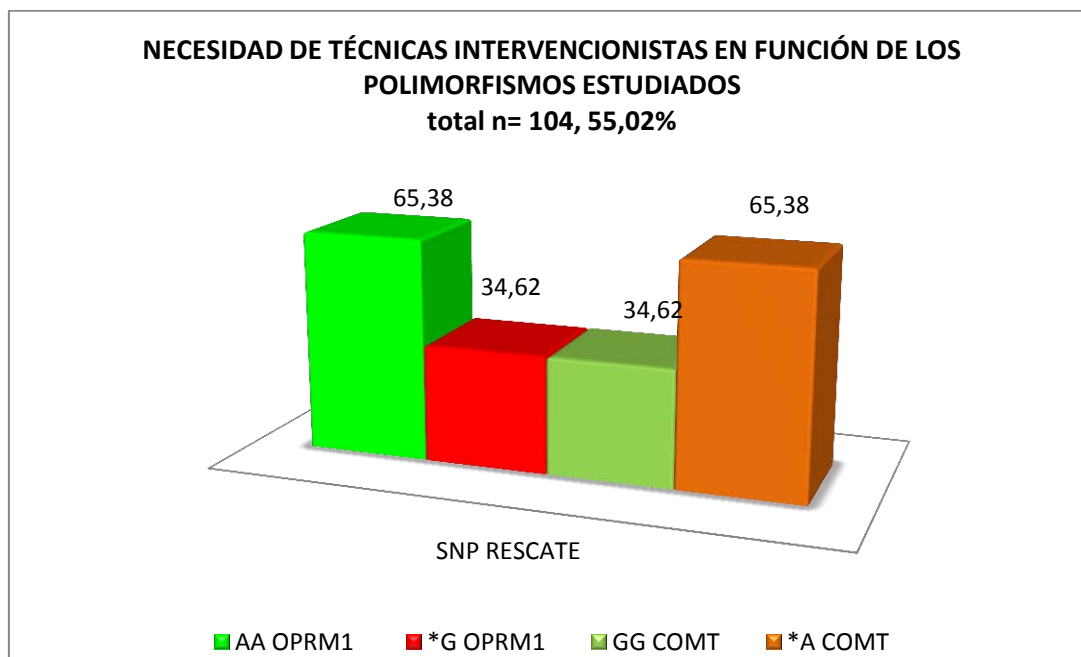


Figura 29. Tipo de técnicas intervencionistas usadas en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT estudiados.

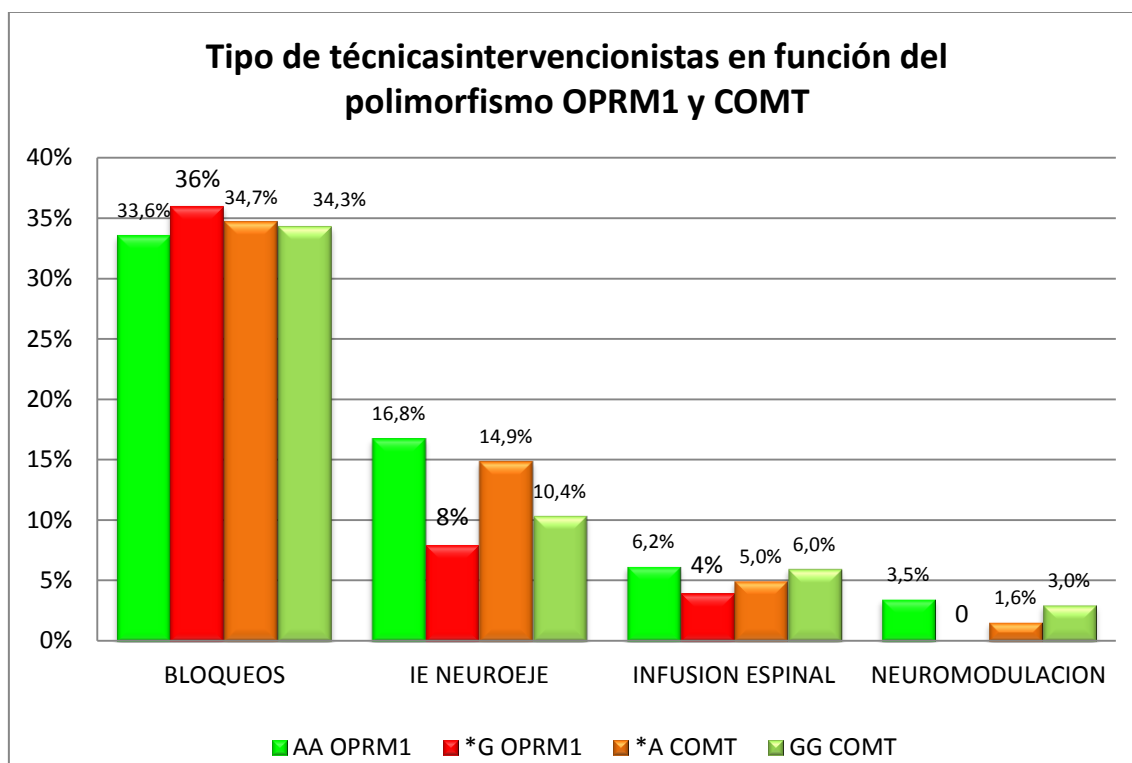


Tabla 18. Estimación del riesgo para los alelos polimórficos del gen COMT y ancestral de Gen OPRM1

	COMT SNP 472G>A (db SNP rs4680) Alelo polimórfico (*A)	OPRM1 SNP118 A>G (dbSNP rs 1799971) Alelo ancestral (AA)
Riesgo individual en pacientes expuestos	77.05%	80.95%
Riesgo individual en pacientes no expuestos	14.93%	34.29%
Riesgo relativo (estimación puntual)	5.16	2.36
Riesgo relativo, Intervalo confianza 95%		1.80 - 3.09
Riesgo atribuible	62.12%	46.66%
Riesgo atribuible, intervalo de confianza 95%	47.01 - 77.23	32.05 - 61.27
Fracción etiológica del riesgo, estimación puntual	80.62%	57.64%
Fracción etiológica del riesgo, Intervalo de confianza 95%	71.12 - 87.00%	44.57 - 67.63
Fracción atribuible en la población diana, estimación puntual.	72.87%	37.69%
Fracción atribuible en la población diana, estimación puntual, intervalo de confianza del 95%	62.74 - 80.24%	27.74 - 46.27

2.10. Necesidad de rotación de opioides en toda la población y en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.

Las figuras 30 y 31 muestran las necesidades de rotación de opiáceos en función de los polimorfismos SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio.

Según el protocolo habitual en la visita de control tras el inicio de tratamiento opioide se procedió a rotar o sustituir un opioide por otro en caso de presentar efectos adversos atribuibles al fármaco. En nuestra población fue necesaria la rotación en el 16,3% de los pacientes. La falta de adherencia al tratamiento se debió fundamentalmente a efectos adversos del tracto gastrointestinal (Whitman CB, 2015).

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los polimorfismos, indicar que en los portadores del alelo salvaje-natural (wild type) AA del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) la probabilidad de necesitar rotación es casi el triple (41,94% mayor) que en individuos hetero y homocigotos para el alelo polimórfico (AG y GG) del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1).

Y, que como en el caso del uso de analgesia de rescate y del uso de técnicas intervencionistas, los portadores del alelo salvaje-natural (wild type) GG del gen de la COMT la necesidad de realizar la rotación de opiáceos fue menor, casi la mitad (un 29,04% menor) que en los individuos hetero y homocigotos para el alelo polimórfico (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT. Este dato está en consonancia con la necesidad de mayor analgesia de rescate usada en estos pacientes, la mayor necesidad de uso de técnicas intervencionistas descritas anteriormente y

concuerta con la baja activación del sistema de respuesta analgésica opioide descrita para el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) (denominado también COMT Val158Met) (Zubieta J.K., 2003) (Martínez-Jauand M., 2013). Y con el menor umbral del dolor e incremento de la sensibilidad al dolor, descritas para este polimorfismo y relacionada con la menor actividad de la COMT y mayores niveles de dopamina (especialmente en los homocigotos AA) ates descrita (Zubieta JK, 2003).

Figura 30. Necesidad de rotación de opioides en toda la población.

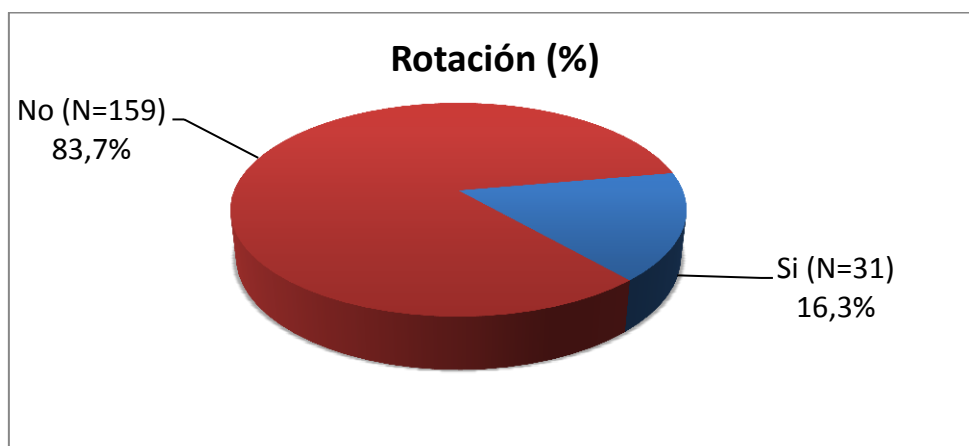
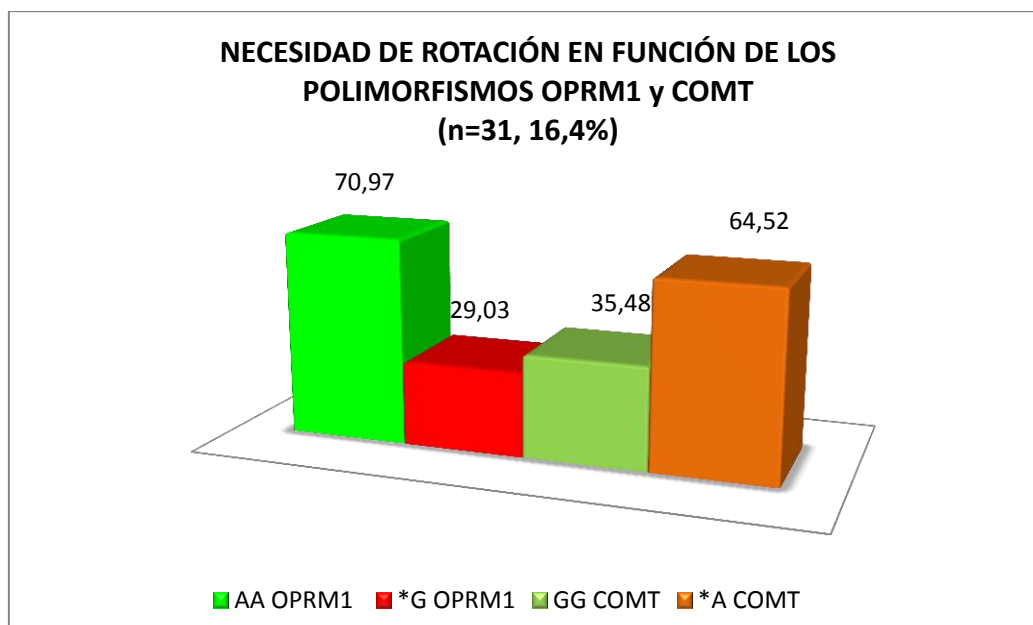


Figura 31. Necesidad de rotación de opiáceos en toda la población y en función del genotipo de los pacientes OPRM1 y COMT.



2.11. Reacciones adversas detectadas en toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT de los pacientes.

Para determinar la posible influencia de ambos polimorfismo en la seguridad de uso de los opiáceos se recogieron las posibles reacciones adversas relacionadas con estos fármacos.

La tabla 19 y la figura 32 recogen las reacciones adversas detectadas en toda la población y en función del genotipo de los pacientes.

Podemos dividir los efectos secundarios a los opioides en dos categorías los que constituyen una amenaza directa para la vida y los que no. Los opioides ofrecen un amplio perfil de seguridad. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (náusea y estreñimiento), estos efectos aparecen fundamentalmente en los estudios que los comparan con tricíclicos. Y rara vez se produce la tolerancia a estos efectos.

Cuando el estudio es frente a placebo también se reporta alta incidencia de sudoración, anorexia y visión borrosa.

La depresión respiratoria y la muerte por intoxicación accidental han sido descritas como los secundarismos más temidos. Aunque la incidencia actualmente en nuestro medio es bastante baja, desde 1980 hasta la actualidad aumenta en EEUU la tasa de intoxicación accidental alrededor de un 5,3% anual.

La repercusión en la calidad de vida es en ocasiones tan alta que obliga a discontinuar el tratamiento.

Nuestros resultados globales están en consonancia con la literatura actual (Benyamin R,2008).

Debido al diseño del estudio no se han recogido fenómenos adversos como tolerancia o adicción. Los pacientes han permanecido con la dosis prescrita en la visita de con cada caso.

Apareció algún efecto adverso en el 47,1% de los casos (tablas 19, 20 y 21). En la mayoría de los casos no se observó diferencia estadísticamente significativa en la aparición de algún tipo de reacción adversa en relación con alguno de los polimorfismos, con la excepción de **la aparición de alucinaciones presente sólo en los polimorfismos SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) (AG y GG) y totalmente ausente en los sujetos portadores de los alelos salvajes-naturales (wild type) (AA)** (tabla 20, figura 35 y 37), y observamos la tendencia a desarrollar en menor proporción de vómitos en los pacientes portadores del polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) (AG y GG) (tabla 20). Lo veremos a continuación con más detalle.

En nuestra muestra observamos como los presencia de individuos con **el alelo salvaje (wild type) AA en el SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) presentan mayor porcentaje de efectos gastrointestinales adversos** (tabla 19, 20 y 22 y figura 33). Un reciente metaanálisis indica la presencia del SNP como protectora para náuseas y vómitos (Walter C., 2009). En el estudio citado anteriormente, el estreñimiento no se asocia al polimorfismo, sin embargo, en nuestra muestra **comprobamos que en la población estudiada la presencia del polimorfismo en el gen OPRM1 con el alelo G (AG y GG) tiene un carácter protector frente a náuseas y vómitos** (figura 33 y tablas 20 y 21). Se puede considerar que es un agente protector que otorga un riesgo atribuible del -25.96%, lo cual coincide con lo referido en la literatura, en la que se ha descrito que los portadores del alelo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) presentan una menor incidencia de efectos adversos a

nivel gastrointestinal y de depresión respiratoria (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs1799971>).

En el caso del polimorfismo estudiado de la COMT no observamos la existencia de diferencias en la frecuencia de aparición ni de las náuseas, vómitos ni estreñimiento en relación con los tipos de polimorfismo (figura 34 y tabla 23)

El receptor generado a partir del polimorfismo **SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1)** conlleva una disminución de la aparición de efectos secundarios, a nivel molecular reduce la eficiencia de la señalización y expresión opioide, probablemente mediante la interacción genética-epigenética. Hasta el momento se han estudiado contextos peri-operatorios en los que el nuevo receptor ha necesitado dosis superiores para obtener el efecto analgésico (Walter C, 2013).

No hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de estas reacciones adversas en relación con alguno de los genotipos OPRM1, salvo en dos casos el desarrollo de insomnio y de alucinaciones.

En el caso de la aparición de insomnio en el que observamos la tendencia a desarrollar en menor proporción insomnio en los pacientes portadores del gen salvaje-natural (wild type) AA del polimorfismo SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) frente a los genotipos AG y GG (tabla 20 y figuras 35 y 36).

Y la excepción fue la **aparición de alucinaciones presente sólo en los polimorfismos SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en el gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) (AG y GG) y totalmente ausente en los sujetos portadores de los alelos salvajes-naturales (wild type) (AA) (tabla 20, figura 35). Podemos sugerir el efecto protector de los alelos AA salvajes-naturales (wild type) del gen OPRM1 respecto a la aparición de alucinaciones.** Pero este dato debe ser confirmado en estudios posteriores.

Con respecto al prurito no hemos encontrado diferencia significativa atendiendo a la presencia o no de alelos polimórfico. Sin embargo hay investigadores que señalan que el alelo G ejercería un efecto protector frente a este efecto tras la administración de morfina vía epidural como régimen analgésico postoperatorio (Tsai FF, 2010).

Los individuos homocigotos para el **SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT** presentan una disminución en la actividad de la enzima COMT, esto puede implicar un déficit de metabolización de la Dopamina. En la actualidad se cree que el polimorfismo funcional más frecuente de la COMT ejercería una importante influencia en las funciones cognitivas relacionadas con el cortex prefrontal como son la regulación del sueño y patología asociada (Dauvilliers Y, 2015). En este caso, nuestra muestra parece mostrar una ligera menor incidencia de insomnio asociada a la presencia de los alelos ancestrales-salvajes-naturales (wild type) del gen de la COMT (figura 36).

Para este efecto indeseable encontramos asociación estadísticamente significativa, con mayor incidencia del efecto en presencia del alelo salvaje AA para el SNP estudiado del gen OPRM1 (figura 37).

Para los SNP de la COMT (AA y AG) observamos una mayor incidencia de alucinaciones que para los homocigotos para el alelo salvaje GG de la COMT. Este hecho se puede explicar considerando que una mayor actividad enzimática (sujetos GG) posee un efecto protector al reducir los niveles de dopamina. Además el alelo **G-Val**, se ha relacionado con el desarrollo de esquizofrenia (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs4680>). Aunque existen evidencias de que los homocigotos para el genotipo Met/Met presentan menos síntomas psicóticos en pacientes

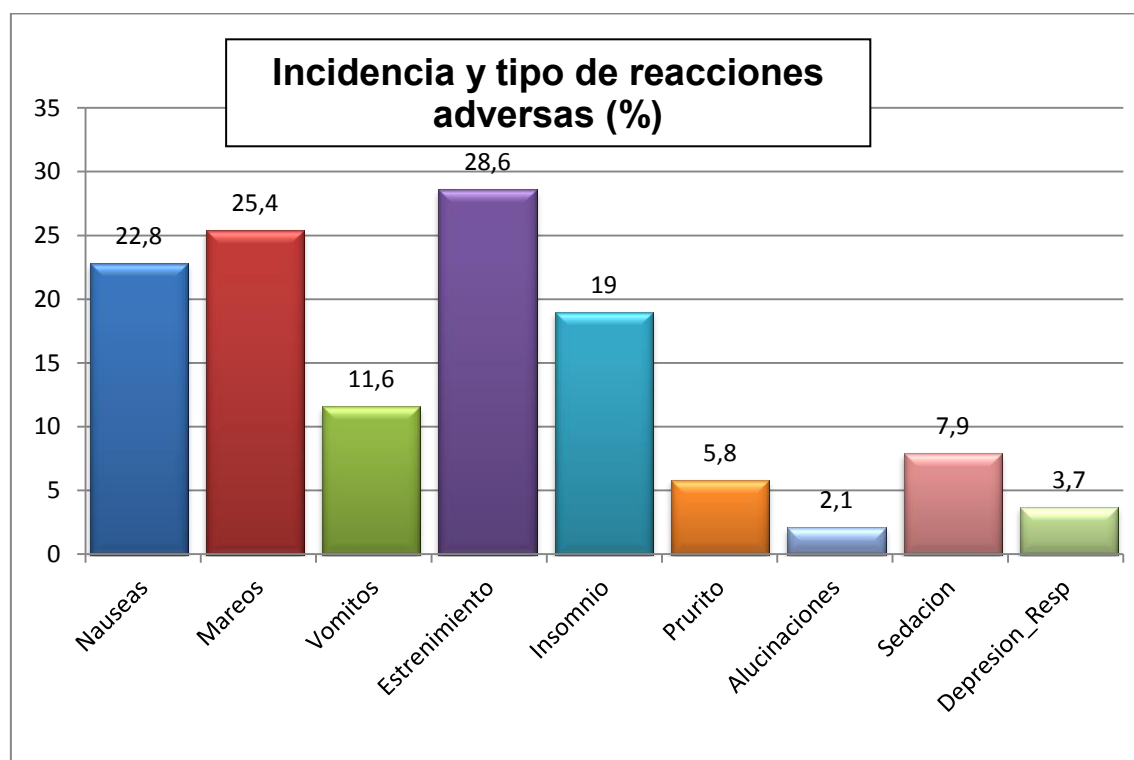
con trastorno bipolar (Benedetti F, 2010). Este punto debe ser también aclarado en estudios posteriores.

Aunque no hemos observado diferencias ni entre los genotipos ni entre los genes en la incidencia de depresión respiratoria en nuestra muestra (figura 38), dada la relevancia clínica de este efecto adverso, conviene hacer algunas consideraciones sobre la posible influencia genética de aparición de este síntoma y sus posibles explicaciones. En el dolor agudo postoperatorio se ha evidenciado que aunque las necesidades analgésicas son mayores en los portadores del alelo constituyente del polimorfismo (G), la depresión respiratoria tras la administración de bolos de fentanilo de rescate es independiente del genotipo de los pacientes. Esto ha sido probado experimentalmente mediante la administración de M6G a voluntarios sanos. Sin embargo varios estudios farmacogenéticos demuestran que los portadores del alelo G estarían menos predispuestos a padecer este efecto indeseable.

Este hecho puede estar relacionado con las características moleculares del receptor inducido por el SNP además del desarrollo de tolerancia. La administración crónica de opioides lleva progresivamente a la pérdida del efecto de los mismos. La aparición de tolerancia se refiere a la aparente pérdida de efecto tras la administración durante un periodo prolongado de una droga. Se diferencia del concepto de desensibilización en que la tolerancia es reversible. Durante la tolerancia se desarrolla dependencia que representa un estado de adaptación específico droga/ receptor que conduce a un síndrome de abstinencia tras la suspensión brusca del mismo o a la administración de naloxona. Los mecanismos que subyacen a este fenómeno no están del todo aclarados. La principal teoría indica un mecanismo contra-regulador puesto en marcha tras la exposición prolongada a opioides. Existiría un aumento en rebote la concentración intracelular de AMPc junto con un aumento de activación de la adenilciclase. Esto ocurre en diferentes áreas cerebrales (Locus ceruleus, acumbens y la ventral tegmental). La regulación al alza tras la administración crónica de opioide dispara otras adaptaciones intracelulares como la activación de varias enzimas como la protein quinasa dependiente de AMPc (PKA) y la Kinasa regulada por niveles extracelulares elevados de fosfolirido (ERK) y creb que conducen al enlentecimiento de la transmisión neuronal, esto en cambio no sucede en el receptor inducido por el alelo G del polimorfismo.

Tabla 19. Reacciones adversas detectadas en toda la población y en función del genotipo de los pacientes.

	Total		OPRM1						COMT					
			AA		AG		GG		AA		AG		GG	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Náuseas	43	22,8	4	13,8	25	28,4	14	20,3	26	23	17	24,6	0	0
Mareos	48	25,4	6	20,7	25	28,4	16	23,2	29	25,7	18	26,1	1	14,3
Vómitos	22	11,6	4	13,8	10	11,4	8	11,6	16	14,7	6	8,7	0	0
Estreñimiento	54	28,6	9	31,9	26	29,5	19	27,5	36	31,9	17	24,6	1	14,3
Insomnio	36	19,0	8	27,6	19	21,6	10	14,5	18	15,9	17	24,6	2	28,6
Prurito	11	5,8	1	3,4	5	5,7	5	7,2	7	6,2	4	5,8	0	0
Alucinaciones	4	2,1	1	3,4	2	2,3	1	1,4	1	0,9	3	4,3	0	0
Sedación	15	7,9	3	10,3	7	8	5	7,2	10	8,8	4	5,8	1	14,3
Depresión respiratoria	7	3,7	3	10,3	1	1,1	3	4,3	5	4,4	2	2,9	0	0

Figura 32. Reacciones adversas detectadas en toda la población.**Tabla 20. Reacciones adversas detectadas en toda la población y en función del genotipo OPRM1 de los pacientes.**

rs1799971	Total	AA	*G	P-Valor
ALGÚN EVENTO ADVERSO	89 (47,1%)	55 (48,2%)	34 (45,3%)	0,7663 (a)
NAUSEAS	44 (23,3%)	29 (25,4%)	15 (20,0%)	0,4821 (a)
VOMITOS	23 (12,2%)	18 (15,8%)	5 (6,7%)	0,0708 (a)
ESTRENIMIENTO	56 (29,6%)	37 (32,5%)	19 (25,3%)	0,3311 (a)
MAREOS	50 (26,5%)	31 (27,2%)	19 (25,3%)	0,8666 (a)
INSOMNIO	37 (19,6%)	18 (15,8%)	19 (25,3%)	0,1338 (a)
SEDACION	15 (7,9%)	10 (8,8%)	5 (6,7%)	0,7848 (a)
ALUCINACIONES	4 (2,1%)	0 (0,0%)	4 (5,3%)	0,0236 (a)
DEPRESION RESP	8 (4,2%)	5 (4,4%)	3 (4,0%)	1,0000 (a)
PRURITO	11 (5,8%)	7 (6,1%)	4 (5,3%)	1,0000 (a)
URGENCIAS	48 (25,4%)	29 (25,4%)	19 (25,3%)	1,0000 (a)

Tabla 21. Reacciones adversas detectadas en toda la población y en función del genotipo COMT de los pacientes.

rs4680	A*	GG	P-Valor
Algún Evento Adverso	56 (45,9%)	33 (49,6%)	0,7608 (a)
NAUSEAS	30 (24,6%)	14 (20,9%)	0,5950 (a)
VOMITOS	15 (12,3%)	8 (11,9%)	1,0000 (a)
ESTREÑIMIENTO	36 (29,5%)	20 (29,9%)	1,0000 (a)
MAREOS	34 (27,9%)	16 (23,9%)	0,6078 (a)
INSOMNIO	27 (22,1%)	10 (14,9%)	0,2564 (a)
SEDACION	10 (8,2%)	5 (7,5%)	1,0000 (a)
ALUCINACIONES	3 (2,5%)	1 (1,5%)	1,0000 (a)
DEPRESION RESP	5 (4,1%)	3 (4,5%)	1,0000 (a)
PRURITO	6 (4,9%)	5 (7,5%)	0,5239 (a)
URGENCIAS	35 (28,7%)	13 (19,4%)	0,2211 (a)

Figura 33. Reacciones adversas gastrointestinales detectadas en función de los polimorfismos OPRM1.

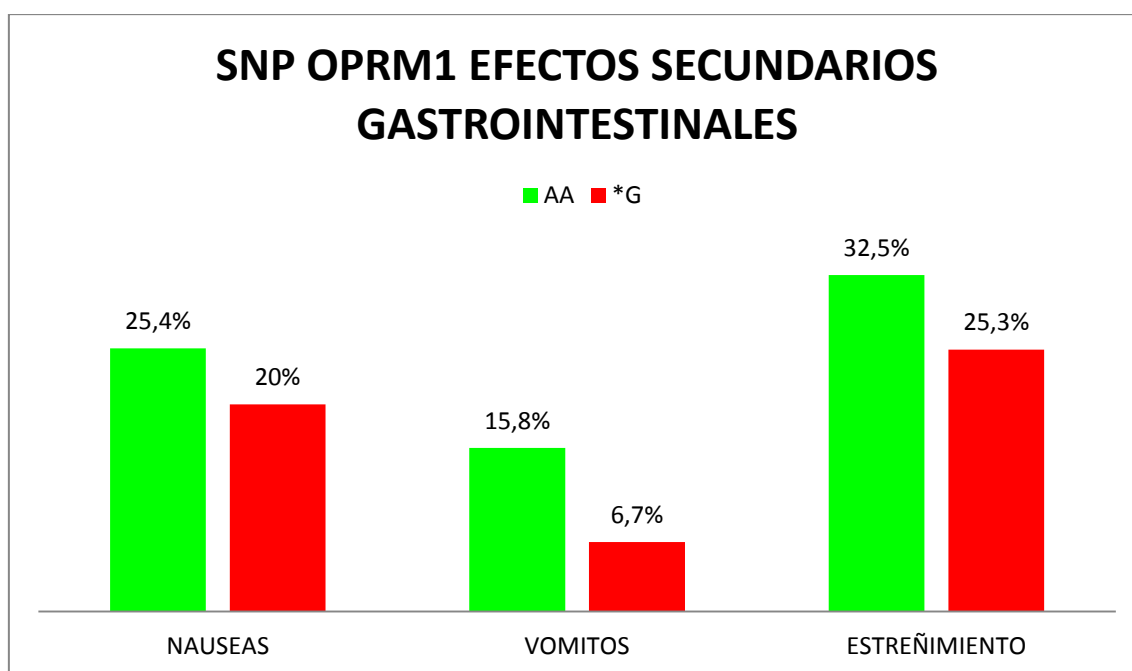


Tabla 22. Estimación del riesgo de náuseas y vómito en portadores del alelo (*G) del SNP OPRM1 (AA/*G).

Riesgo individual en los expuestos	26.67
%Riesgo individual en los no expuestos	52.63
%Test de homogeneidad (Chi cuadrado)	11.45
Significación estadística del test de homogeneidad	$p < 0.01$
Riesgo relativo (estimación puntual)	0.51
Riesgo relativo (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	0.75, 0.35
Riesgo atribuible (estimación puntual)	-25.96
% Riesgo atribuible (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-10.91, -41.01
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en expuestos (estimación puntual)	-97.34
% Fracción etiol. del riesgo en exp. (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-33.05, -192
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en la población diana (estimación puntual)	-24.34
% Fracción etiol. del riesgo en la pob. diana (est. por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-9.58, -41.08

Figura 34. Reacciones adversas gastrointestinales detectadas en función de los polimorfismos COMT.

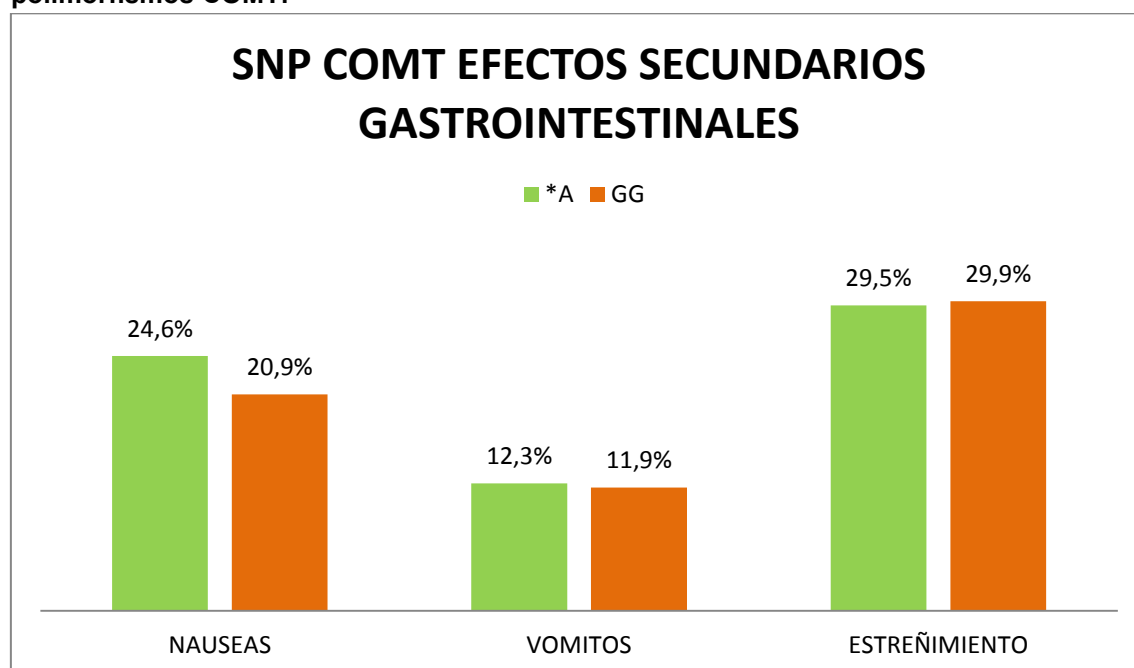


Tabla 23. Estimación riesgo de vómitos y náuseas en portadores del alelo ancestral del gen COMT (GG/*A)

Riesgo individual en los expuestos	9.94
%Riesgo individual en los no expuestos	42.86
%Test de homogeneidad (Chi cuadrado)	17.96
Significación estadística del test de homogeneidad	$p < 0.01$
Riesgo relativo (estimación puntual)	0.23
Riesgo relativo (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	0.45,0.12
Riesgo atribuible (estimación puntual)	-32.92
% Riesgo atribuible (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-17.7,-48.14
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en expuestos (estimación puntual)	-331.19
% Fracción etiol. del riesgo en exp. (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-119.42,-747-33
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en la población diana (estimación puntual)	-189.29
% Fracción etiol. del riesgo en la pob. diana (est. por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-77.04,-372.71

Figura 35. Reacciones adversas centrales detectadas en función de los polimorfismos OPRM1.

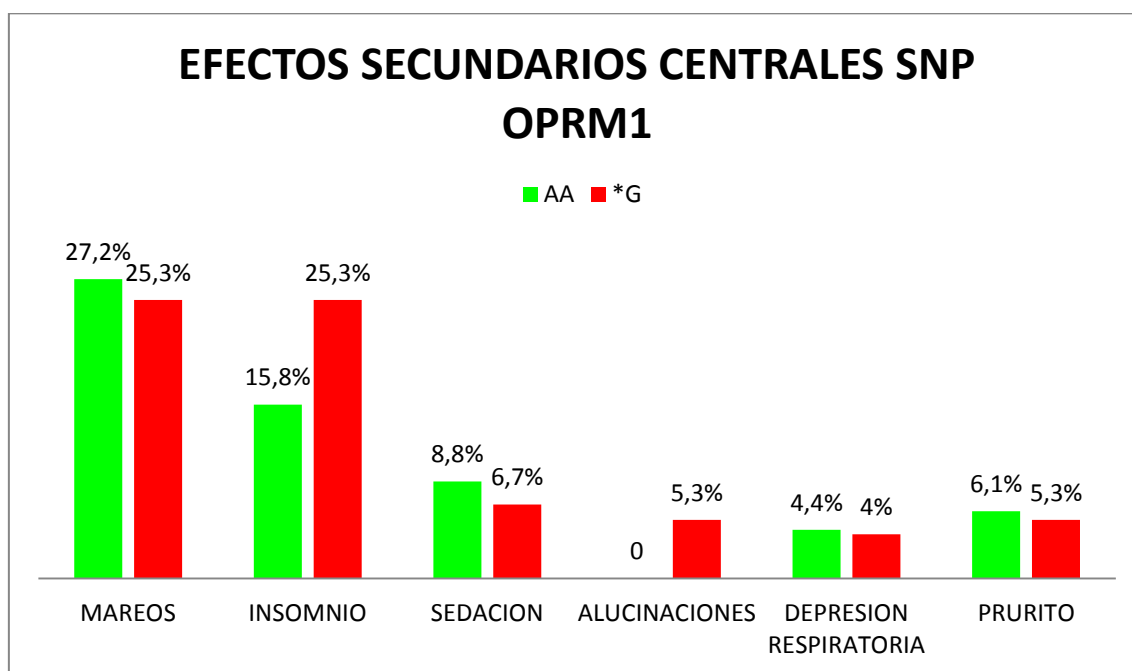


Figura 36. Reacciones adversas centrales detectadas en función de los polimorfismos OPRM1.

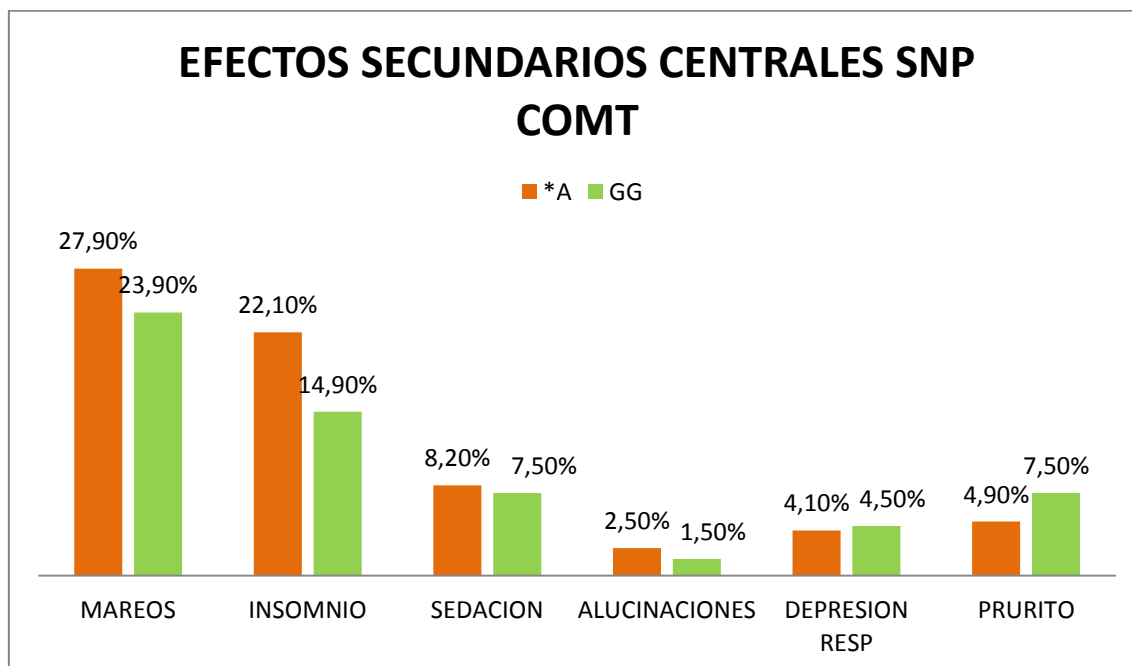
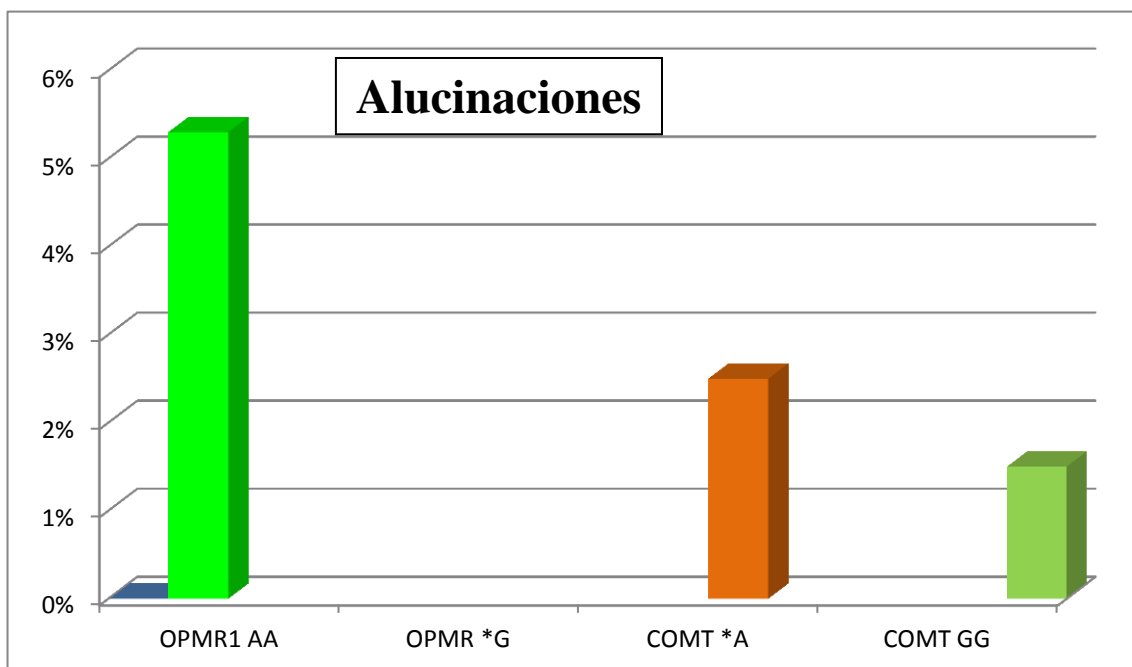
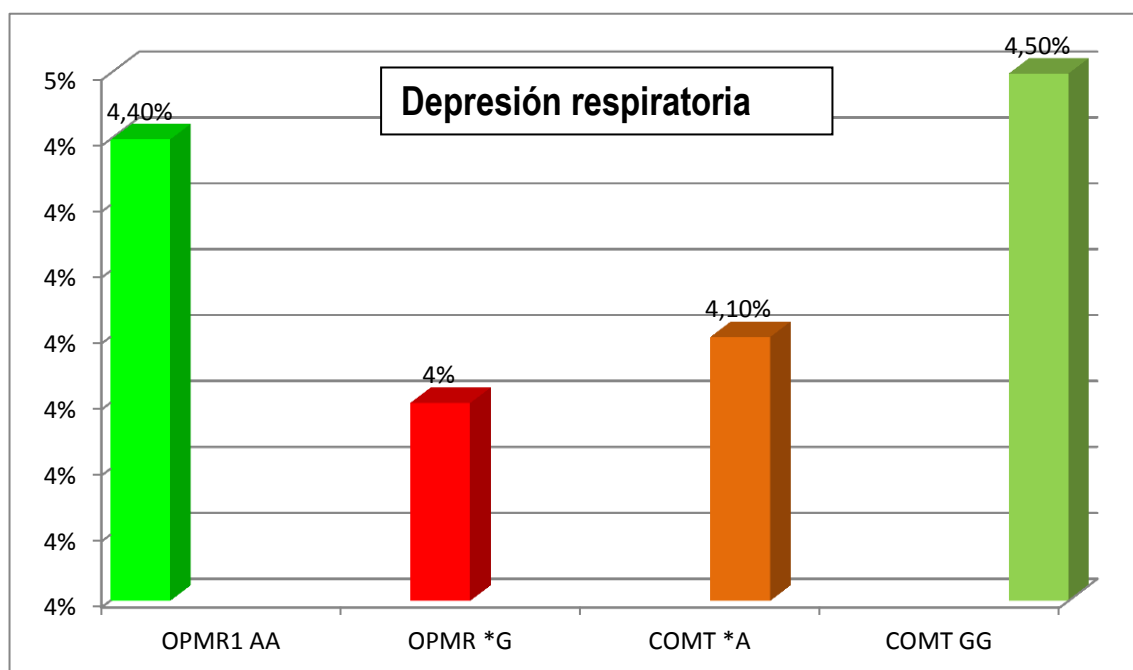


Figura 37. Aparición de alucinaciones detectadas en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.



*La incidencia de alucinaciones OPRM1 AA vs. OPRM1 AG y GG, $p < 0,05$

Figura 38. Aparición de depresión respiratoria detectada en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.



2.12. Necesidad de demanda de atención urgente detectada en toda la población y en función del genotipo OPRM1 y COMT de los pacientes.

En este apartado se valora la calidad de vida de los pacientes en función de la demanda atención urgente tanto domiciliaria como hospitalaria.

Esta variable nos informa de si el paciente ha necesitado acudir a urgencias, independientemente de la causa. La demanda de atención urgente media fue del 24,9%. No observamos diferencias entre los pacientes en base sus diferentes genes y alelos.

El único grupo que no demandó esta atención urgente fueron los pacientes homocigotos ancestrales-salvajes (wild type) GG para el **SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT** tratados con opioides. Esto puede ser indicativo de una mejor respuesta al tratamiento que implica mayor calidad de vida. Por otro lado los individuos con alelo ancestral poseen un manejo mejor de situaciones de stress con y bajos índices de neuroticismo y altos de extroversión (Stein MB, 2005) (figura 39 y tabla 24)

Figura 39. Demanda de atención urgente en función de los polimorfismos OPRM1 y COMT.

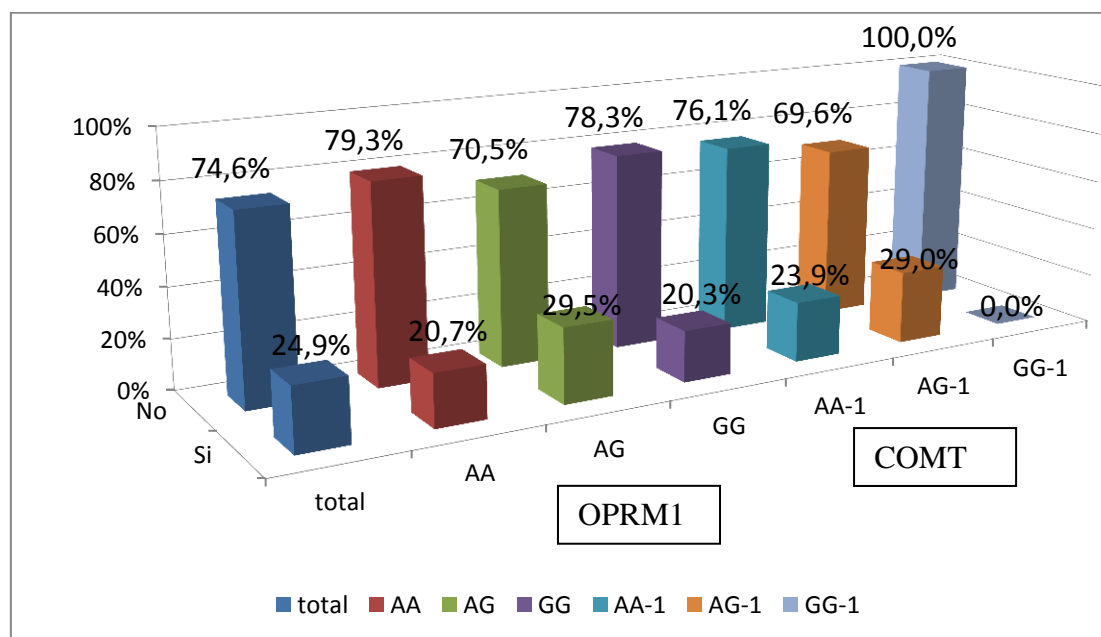


Tabla 24. Estimación del riesgo para acudir a urgencias para los portadores homocigotos del alelo ancestral del gen COMT (GG)

Riesgo individual en los expuestos	19.4
%Riesgo individual en los no expuestos	36.89
%Test de homogeneidad (Chi cuadrado)	5.42
Significación estadística del test de homogeneidad	$p < 0.05$
Riesgo relativo (estimación puntual)	0.53
Riesgo relativo (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	0.9
,	0.31
Riesgo atribuible (estimación puntual)	-17.49
% Riesgo atribuible (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-2.78,-32.2
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en expuestos (estimación puntual)	-90.15
% Fracción etiol. del riesgo en exp. (estimación por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-10.74,-226.49
% Fracción etiológica del riesgo (fracción atribuible) en la población diana (estimación puntual)	-20.2
% Fracción etiol. del riesgo en la pob. diana (est. por intervalo de confianza, int. de conf. al 95 %)	-2.96,-40.32

3. Limitaciones del estudio

Aunque pesamos que los resultados obtenidos son fiables, consideramos dos la principales limitaciones de este estudio:

- El reducido tamaño muestral.
- Que el estudio se ha producido solo en un centro.
- Que sólo hemos hechos dos valoraciones de la intensidad y características del dolor.
- Que no hemos valorado la totalidad de la reacciones adversas ni la intensidad de las mismas.

4. Posibilidades de futuro

Nuestro grupo planea como posibilidades inmediatas de continuación de este trabajo:

- Ampliar la población y el ambito de trabajo a otros centros para conseguir una población más amplia.
- Ampliar los genes y polimorfismos a determinar con objeto de identificar los mejores biomarcadores para el control y seguimiento del dolor crónico.
- Ampliar el estudio a otros tiposde dolor.

En definitiva, existen numerosas evidencias de la influencia de la genética en la sensibilidad al dolor, la predisposición al dolor crónico y la respuesta a los fármacos analgésicos. Ahora bien, la complejidad del circuito del dolor y los condicionantes de la respuesta analgésica hacen difícil, por el momento, trasladar los hallazgos a la práctica clínica asistencial, y se necesitan más avances técnicos para que la investigación se traduzca en una mejor atención a los pacientes.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos hemos extraído las siguientes conclusiones.

Objetivo 1. Caracterizar los polimorfismos los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) y SNP G472A / db SNP rs4680 (A) del gen de la enzima COMT de los pacientes incluidos en el estudio

1. En nuestra población, en relación con gen del receptor opioide μ 1 la mayoría de los pacientes, un 60,3%, es homocigota para los alelos ancestrales-naturales AA gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1). El 39,7% restante presenta un polimorfismo de un único nucleótido SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) en este gen, de ellos, un 36,5% son heterocigóticos (AG) y solo un 3,2% son homocigóticos para el alelo mutado GG. Esto supone que:
 - a. La mayoría de nuestros pacientes presentará una sensibilidad esperable al dolor, requerimientos de opioides esperables para conseguir el efecto analgésico, y desarrollarán algunos efectos adversos al tener sus receptores opioide μ 1 funcionantes.
 - b. Solo una minoría de nuestros pacientes presentará una mayor sensibilidad al dolor, mayores requerimientos de opioides para conseguir el efecto analgésico, y un posible desarrollo de menos efectos adversos.
2. Y, en relación con el gen de la COMT, la mayoría de los pacientes, un 64,5%, presenta el polimorfismo SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT, de ellos, la mayor proporción de la población, un 49,7% es heterocigota AG y un 14,8% es homocigótica para los alelos mutados AA. Sólo un 35,4% de los pacientes presenta homocigosis para los alelos ancestrales-naturales GG del gen de la COMT. Esto supone que:
 - a. La mayoría de nuestros pacientes presentará menor capacidad para metabolizar monoaminas y, por tanto, niveles más elevados de dopamina, un menor umbral del dolor y una baja activación del sistema de respuesta analgésica opioide que incrementará la sensibilidad al dolor y la necesidad de uso de analgésicos.
 - b. Sólo una minoría de nuestros pacientes son menos sensibles al dolor y tienen un umbral al dolor más alto al tener la COMT activa y niveles bajos de dopamina prefrontal.

Objetivo 2. Determinar la influencia de los SNPs estudiados en la intensidad y afrontamiento del dolor, desarrollo de ansiedad, depresión y en la calidad de vida de los pacientes.

3. Ninguno de los polimorfismos, ni gen del receptor opioide $\mu 1$, ni del gen de la COMT modificó la intensidad del dolor.
4. La presencia de los alelos homocigóticos ancestrales-naturales AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide $\mu 1$ (OPRM1) protege de la percepción del dolor y al reducir los problemas derivados de la percepción del dolor, permite conservar la movilidad, mejorar el autocuidado y reducir los problemas relacionados con la ansiedad de los pacientes, reduciendo la afectación de las actividades de la vida diaria.
5. Por el contrario los pacientes portadores del polimorfismos hetero y homocigotos (AG y GG) del SNP del gen OPRM1 al ser más sensibles al dolor ven más afectada su vida diaria y presentan una peor evolución a este nivel.
6. La presencia de los alelos homocigóticos ancestral-natural GG del gen COMT realizarían un efecto protector frente al efecto del dolor y sus consecuencias en estos pacientes frente a los portadores del polimorfismo (posiblemente en este caso, por la insensibilidad al dolor, que permitiría, al reducir los problemas derivados de la percepción del dolor, conservar la movilidad, la capacidad de realizar las actividades de la vida cotidiana y mejorar el autocuidado; y permiten una mejor respuesta a la medicación analgésica.
7. Mientras que los portadores mutantes hetero y homocigotos (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) son más sensibles al dolor y al responder menos a los analgésicos experimentan menor grado de alivio con los tratamientos por lo que precisarían de un mayor grado de analgesia, presentan un mayor grado de interferencia en su vida y tiene menor capacidad de desarrollar su trabajo habitual y menor capacidad de disfrutar de la vida.

Objetivo 3. Determinar si la presencia de los distintos fenotipos inducidos por ambos SNPs condiciona: a. El consumo de opiáceos y analgesia de rescate; b. La necesidad de rotación; c. El empleo de técnicas intervencionistas; d. La aparición de reacciones adversas.

8. En los pacientes portadores del alelo ancestral-natural GG del gen de la COMT la necesidad de usar analgesia de rescate, de técnicas intervencionistas y de la rotación de opiáceos fue menor que en los individuos hetero y homocigotos para el alelo polimórfico (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT.

9. La presencia de los alelos homocigóticos ancestrales-naturales AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) protege de la aparición de alucinaciones.
10. La presencia de los polimorfismos AG y GG del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1) se asocia a la tendencia a desarrollar en menor proporción de vómitos.

Objetivo 4. En base a los datos obtenidos indicar el gen y cual o cuales alelos de estos genes se pueden considerar biomarcadores para el uso de estos fármacos con alta eficacia y seguridad en los pacientes.

11. Se propone como biomarcador de falta de eficacia y mala evolución al:
 - a. Polimorfismos hetero y homocigotos (AG y GG) del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1).
 - b. Polimorfismo hetero y homocigotos (AG y AA) del SNP G472A / db SNP rs4680 (A) en el gen de la enzima COMT.
12. Se propone como biomarcador de seguridad
 - a. Para la aparición de alucinaciones: La ausencia de los alelos homocigóticos ancestrales-naturales AA del SNP A118G / dbSNP rs1799971 (G) del gen del receptor opioide μ 1 (OPRM1)

DICCIONARIO DE SIGLAS

Diccionario de Siglas

ADLTPM	Area dorsolateral del tegmento ponto-mesencefálico
ADN	Acido Desoxiribonucleico
APME	Asta Posterior Médula Espinal
ARN	Acido Ribonucleico
AVAC	Año de Vida Ajustado por Calidad
BBB	Barrera Hemato Encefálica
BIP	Brief Pain Inventory
CGRP	Péptido relacionado con el Gen de la Calcitonina
CIPA	Síndrome Insensibilidad Congénita al dolor con Anhidrosis
COMT	Catecol-O-metil transferasa
COX	Ciclooxigenasas .
CRD	Cuaderno Recogida Datos
CYP	Citoromo P
EMA	Agencia Europea Medicamento
EVA	Escala analógica visual
FHM	Migraña Hemipléjica Familiar
GABA	Ácido gamma Amino -Butírico
HAD	Escala de Ansiedad depresión Hospitalaria
NA	Noradrenalina
NAC	Núcleo Acumbes
NGF	Factor de Crecimiento Nervioso
NMDA	N-metil-D-aspartato
NeuPSIG	Grupo de especial interes para el estudio del dolor neuropático
NO	Oxido Nítrico
O.M.S	Organización Mundial de la Salud
OPRM1	Receptor Opioide Mu -1
PGt	Farmacogenética
PGx	Farmacogenómica
RnACh	Receptores Nicotínicos Acetilcolina
RRVMB	Región Rostral Ventro Medial Bulbo raquídeo
SGPA	Sustancia gris periacueductal
SGPV	Sustancia gris periventricular
SNP	Polimorfismo Genético de un único nucleótido
SP	Sustancia P
TPRV-1	Receptor de potencial transitorio de tipo valinoide

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Ahmad AH, Abdul Aziz CB. The brain in pain. *Malays J Med Sci*. 2014 Dec;21(SpecIssue):46-54.
2. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1363-1381. doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6.lo que implica
3. Argoff C. E. *ClinJ Pain* 2010; 26:S16-S20 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132199/> (consultado el 10 de Octubre de 2015)
4. Argoff CE. Clinical implications of opioid pharmacogenetics. *Clin J Pain*. 2010Jan;26 Suppl 10:S16-20. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181c49e11.
5. Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Bases genéticas del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [revista en la Internet]. 2004 Nov [citado 2015 Jun 21]; 11(7): 64-71. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000700006&Ing=es.
6. Azkue J.J. Neurotransmisión del dolor. En: Aguilera L. y Azkue J.J. Adquisiciones recientes en el tratamiento del dolor. Madrid: Emsa. 2008;13-31.
7. Ballina LE, Ulirsch JC, Soward AC, et al. μ -Opioid receptor gene A118G polymorphism predicts pain recovery after sexual assault. *J Pain*. 2013;14(2):165–171.
8. Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A (dir.) Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Publicacions. Permanyer,,2002;27–41.
9. Befort K, Filliol D, Decaillet FM, et al. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signalling. *J Biol Chem* 2001; 276: 3130-3137.
10. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.
11. Bianchi M, Fornasari D, Antonini R, et al. The pharmacogenetics of morphine-induced analgesia: a case report. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36:e10-2.
12. Birnbaumer L. Transduction of receptor signal into modulation of effector activity by G proteins: the first 20 years or so *FASEB J*. 1990Nov;4(14):3178-88.
13. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En Bonica JJ. The management of pain. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990: 18-27.
14. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.
15. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*. 2013;13:1229. doi:10.1186/1471-2458-13-1229.
16. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today* 2001;6:835-839.

17. Bruehl S, Apkarian AV, Ballantyne JC, et al. Personalized Medicine and Opioid Analgesic Prescribing for Chronic Pain: Opportunities and Challenges. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2013;14(2):103-113.
18. Camba A, Barutell C, González-Escalada JR, Rodríguez MJ. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2006;13(8): 525-532
19. Català E, Reig M, Artés L, Aliaga J. S, López J. L. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *European Journal of Pain*. 2002;6:133-140.
20. Cerveró F, Laird JM. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A (dir.) *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. 2ª ed. Barcelona: Publicacions Permanyer. 2002; 9-25.
21. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004 Nov;75(5):807-21.
22. Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006;105:334-7.
23. Costigan M, Wolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain*. 2000; 1:35-44.
24. Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Aug;123:25-33. doi: 10.1016/j.pbb.2013.10.018.
25. Darbari DS, van Schaik RH, Capparelli EV, et al. UGT2B7 promoter variant -840G>A contributes to the variability in hepatic clearance of morphine in patients with sickle cell disease.
26. Dauvilliers Y, Tafti M, Landolt HP. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. *Sleep Med Rev*. 2015 Aug;22:47-53. doi: 10.1016/j.smrv.2014.10.006.
27. De Heer EW, Gerrits MMJG, Beekman ATF, et al. The Association of Depression and Anxiety with Pain: A Study from NESDA. Sun HS, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e106907. doi:10.1371/journal.pone.0106907.
28. Diatchenko L, Nackley AG, Slade, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism are associates with multiple pain evoking stimuli. *Pain* 2006;125-:216-24.
29. Diatchenko L, Robinson JE, Maixner W. Elucidation of mu-Opioid Gene Structure: How Genetics Can Help Predict Responses to Opioids. *Eur J Pain Suppl*. 2011 Nov11;5(2):433-438.
30. Diazaraque R, Pacheco R, Roiz JC. [Polymerase chain reaction. Basis and application in Internal Medicine]. *Rev Clin Esp*. 2002 May;202(5):272-4.
31. Doehring A, von Hentig N, Graff J, et al. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dose requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 407-414.
32. Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, et al. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain* 2005; 6: 159-67.
33. Francès F, Portolés O, Castelló A, Costa JA, Verdú F. Association between Opioid Receptor mu 1 (OPRM1) Gene Polymorphisms and Tobacco and Alcohol. Consumption in a Spanish Population. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015 Apr 25;15(2):31-6. doi: 10.17305/bjbms.2015.243.

34. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006 May23;174(11):1589-94.
35. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio. Washington (DC): Genetic Alliance[Guía en la Internet].; 2009 Jul 8. Anexo M, FARMACOGENÓMICA Y FARMACOGENÉTICA. [citado 2015 Sep 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132207/#!po=25.0000>
36. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. Anexo M, FARMACOGENÓMICA Y FARMACOGENÉTICA. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132215/?report=reader> (consultado 11/9/2015)
37. Goicoechea,C,Martín,MI.Mecanismos periféricos y centrales del dolor . *Reumatol Clin*. 2006;2:5-9. - Vol. 2 Núm.Extra.1.
38. Gonçalves L, Friend LV, Dickenson AH. The influence of μ -opioid and noradrenaline reuptake inhibition in the modulation of pain responsive neurones in the central amygdala by tapentadol in rats with neuropathy. *Eur J Pharmacol*.2015 Feb 15;749:151-60. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.11.032.
39. Hemington KS, Coulombe MA. The periaqueductal gray and descending pain modulation: Why should we study them and what role do they play in chronic pain?. *J Neurophysiol*. 2015 Feb 11;jn.00998.2014. doi: 10.1152/jn.00998.2014.
40. Herbert H, Saper CB. Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat. *J Comp Neurol* .1992; 315: 24-52.
41. Holthe M, Rakvåg TN, Klepstad P, et al. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 17-26.
42. <http://www.snpedia.com/index.php/Rs1799971>, consultado 15 de noviembre de 2015.
43. <http://www.snpedia.com/index.php/Rs4680>, consultado 15 de noviembre de 2015.
44. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. *Pain*. 1986; 3 :S3-S12 y S216-S221.
45. Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Increased Sensitivity to Thermal Pain Following a Single Opiate Dose Is Influenced by the COMT val¹⁵⁸met Polymorphism. Toland AE, ed. *PLoS ONE*. 2009;4(6):e6016. doi:10.1371/journal.pone.0006016.
46. Ji Y, Shi Z, Liu M, Liu S, Liu S, Wang J. Association between the COMTVal158Met Genotype and Alzheimer's Disease in the Han Chinese Population. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014 Jan 31;4(1):14-21. doi: 10.1159/000357161.
47. Johnson JA. Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going? *Pharmacogenomics*. 2013;14(7):835-843. doi:10.2217/pgs.13.52.
48. Kambur O, Männistö PT. Catechol-O-methyltransferase and pain. *Int Rev Neurobiol*. 2010;95:227-79. doi: 10.1016/B978-0-12-381326-8.00010-7.
49. Kim M. Pharmacogenomics and pharmacologic class effect in drug safety management. *Food Drug Law J*. 2014;69(4):603-23.

50. Lee LO, Prescott CA. Association of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism and Anxiety-Related Traits: A Meta-Analysis. *Psychiatric genetics*. 2014;24(2):52-69
51. Lee W, Glaeser H, Smith LH, et al. Polymorphisms in human organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2): implications for altered drug disposition and central nervous system drug entry. *J Biol Chem* 2005; 280:9610-7.
52. Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther*. 2009 [access on line]
53. Lötsch J. μ -opioid receptor gene variant OPRM1 118 A>G: a summary of its molecular and clinical consequences for pain. *Pharmacogenomics*. 2013 Nov;14(15):1915-25. doi: 10.2217/pgs.13.187.
54. Madadi P, Sistonen J, Silverman G, Gladdy R, Ross CJ, Carleton BC, Carvalho JC, Hayden MR, Koren G. Life-threatening adverse events following therapeutic opioid administration in adults: is pharmacogenetic analysis useful? *Pain Res Manag*. 2013 May-Jun;18(3):133-6.
55. Martínez-Jauand M, Sitges C, Rodríguez V, Picornell A, Ramon M, Buskila D, Montoya P. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur J Pain*. 2013 Jan;17(1):16-27. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00153.x.
56. Meldrum M. The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Jan;29(1):41-54.
57. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and μ -opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 2005 ;42:583-7.
58. Molecular insights into μ opioid pharmacology – From the narrows to the broad. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 2008;71:217-21.
59. Monaco A, Cattaneo R, Mesin L, Ortu E, Giannoni M, Pietropaoli D. Dysregulation of the descending pain system in temporomandibular disorders revealed by low-frequency sensory transcutaneous electrical nerve stimulation: a pupillometric study. *PLoS One*. 2015 Apr 23;10(4):e0122826. doi:10.1371/journal.pone.0122826.
60. Mura E, Govoni S, Racchi M, Carossa V, Ranzani GN, Allegri M, van Schaik RH. Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside? *J Pain Res*. 2013 May 1;6:331-53. doi: 10.2147/JPR.S42040. Print 2013.
61. Neira F, Ortega JL. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor [revista en la Internet]*. 2004 Mayo [citado 2015 Jul 04]; 11(4): 48-60. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000400005&lng=e
62. Omair, Ahmad et al. "Genetic Contribution of Catechol-O-Methyltransferase Variants in Treatment Outcome of Low Back Pain: A Prospective Genetic Association Study." *BMC Musculoskeletal Disorders* 13 (2012): 76. PMC. Web. 14 Nov. 2015.
63. Pang D, Thierry AR, Dritschilo A. DNA studies using atomic force microscopy: capabilities for measurement of short DNA fragments. *Front Mol Biosci*. 2015 Jan 29;2:1. doi: 10.3389/fmolb.2015.00001.
64. Pasternak GW. Molecular insights into μ opioid pharmacology – From the narrows to the broad. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 2008;71:217-21.

65. Pedrajas Navas JM., Molino González A.M. Bases neuromédicas del dolor. Clínica y Salud [revista en la Internet]. 2008 Ene [citado 2015 Jul 04]; 19(3): 277-293. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742008000300002&Ing=es.
66. Peiró AM, López García M. Polimorfismos genéticos y respuesta a opioides. Actualidad en farmacología y terapéutica, 2010;8(2): 86-91.
67. Peiró AM, López M García. Polimorfismos genéticos y respuesta a opioides. Actualidad en farmacología y terapéutica, 2010, vol. 8, no 2, p. 86-91.
68. Rana B, Shiina T, Insel P. Genetic variations and polymorphisms of G protein-coupled receptors: functional and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41: 593-624.
69. Ross JR, Riley J, Taegetmeyer A, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. Cancer 2008; 112: 1390-403.
70. Ross JR, Rutter D, Welsh K, Joel SP, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. Pharmacogenomics J 2005; 5: 324-36.
71. Rut M, Machoy-Mokrzyńska A, Ręclawowicz D, et al. Influence of variation in the catechol-O-methyltransferase gene on the clinical outcome after lumbar spine surgery for one-level symptomatic disc disease: a report on 176 cases. Acta Neurochirurgica. 2014;156(2):245-252. doi:10.1007/s00701-013-1895-6.
72. Simonin F, Gavériaux-Ruff C, Befort K, Matthes H, Lannes B, Micheletti G, Mattéi MG, Charron G, Bloch B, Kieffer B. kappa-Opioid receptor in humans: cDNA and genomic cloning, chromosomal assignment, functional expression, pharmacology, and expression pattern in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Jul 18;92(15):7006-10.
73. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 429-44.
74. Tammimäki A, Männistö PT. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. Pharmacogenet Genomics. 2012 Sep;22(9):673-91. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283560c46.
75. Meldrum M. The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. [La escalera y el reloj: dolor por cáncer y directivas públicas a finales del siglo XX]. J Pain Symptom Manage 2005; 29(1):41-54.]
76. Tochigi M, Suzuki K, Kato C, Otowa T, Hibino H, Umekage T, Kato N, Sasaki T. Association study of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase genes with smoking behavior. Pharmacogenet Genomics. 2007 Oct;17(10):867-72.
77. Tojar, T., y Sánchez-Sobrinó, M (2001) Dolor neuropático. EN: Sanz Ortiz, J. (2001) El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. You&Us, S.A. Madrid.
78. Torres L. M. Calderón E, Pernia A, Martínez Velázquez J. Editorial, Revista de la Sociedad española del Dolor. 2002. 9: 289-290.
79. Torres L.M. et al., Editorial, Revista de la Sociedad española del Dolor 9: 289-290, 200
80. Turk DC, Okifuji A, Starz TW, Sinclair JD. Effects of type of symptom onset on psychological distress and disability in fibromyalgia syndrome patients. Pain. 1996 Dec;68(2-3):423-30.
81. Walter C, Doehring A, Oertel BG, Lötsch J. μ -opioid receptor gene variant OPRM1 118 A>G: a summary of its molecular and clinical consequences for pain. Pharmacogenomics. 2013 Nov;14(15):1915-25. doi: 10.2217/pgs.13.187.

82. Walter C, Doebling A, Oertel BG, Lötsch J. μ -opioid receptor gene variant OPRM1 118 A>G: a summary of its molecular and clinical consequences for pain. *Am J Hematol* 2008; 83: 200-2.
83. Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain*. 2009;146(3):270–275.
84. Wang D, Johnson AD, Papp AC, et al. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 693-704.
85. Whitman CB, Reid MW, Arnold C, Patel H, Ursos L, Sa'adon R, Pourmorady J, Spiegel BM. Balancing opioid-induced gastrointestinal side effects with pain management: Insights from the online community. *J Opioid Manag*. 2015 Sep-Oct;11(5):383-91. doi: 10.5055/jom.2015.0288.
86. Whitman CB, Reid MW, Arnold C, Patel H, Ursos L, Sa'adon R, Pourmorady J, Spiegel BM. Balancing opioid-induced gastrointestinal side effects with pain management: Insights from the online community. *J Opioid Manag*. 2015 Sep-Oct;11(5):383-91. doi: 10.5055/jom.2015.0288.
87. Zaki PA, Bilsky EJ, Vanderah TW, Lai J, Evans CJ, Porreca F. Opioid receptor types and subtypes: the delta receptor as a model. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:379-401.
88. Zeidler EM, Goetz AE, Zöllner C. [Pharmacogenetics. Clinical relevance in anesthesiology]. *Anaesthesist*. 2013 Nov;62(11):874-86. doi:10.1007/s00101-013-2233-3
89. Zubieta J, Heitzeg M, Smith Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-3.
90. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D: COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299(5610):1240–1243.

PUBLICACIONES

Publicaciones

González Mesa JM, Bellido I, Blanco E, Marquez E, García Arnés JA, De Pablo J, Gómez-Luque A. Relación de los polimorfismos del gen OPRM1 del receptor opiáceo mu con el desarrollo de alucinaciones en pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico. VII Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía. Libro de abstracts. pp: 27, 2015. Granada, Julio-2015.



González Mesa JM, Bellido I, Blanco E, Bellido MV, Gómez-Luque A. The variant G-allele of the human μ -opioid receptor gene (OPRM1) is related to hallucinations development in patients with cancer and non-cancer related chronic pain. En XXXVI Conference of the Spanish Society of Pharmacology, Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, Volume 117, Issue Supplement 2:??, 2015, Valencia (Spain), September 2015. (en prensa)



1

PAIN AND INFLAMMATION

C001 THE VARIANT G-ALLELE OF THE HUMAN μ -OPIOID RECEPTOR GENE (OPRM1) IS RELATED TO HALLUCINATIONS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CANCER AND NON-CANCER RELATED CHRONIC PAIN

González Mesa J.M., Bellido I., Blanco E., Bellido M.V., Gómez-Luque A.

S. Anaesthesia, Virgen de la Victoria University Hospital. D. Pharmacology and Clinical Therapeutic Medicine School, IBIMA, Malaga, Spain

It has been reported that the human μ -opioid receptor gene (OPRM1) gene polymorphisms may alter opioid efficacy.

To determine efficacy and safety of treatment with opioids in relation to the polymorphism of OPRM1 gene in patients with cancer and non-cancer-related chronic pain.

An observational, retrospective non-interventionist study has been developed in patients between 18 and 90 years old with cancer and non-cancer related chronic pain (muscle-skeletal, neuropathic and visceral pain), with >6 months of evolution, EVA ≥ 5 , which tolerated the opioid-treatment and had no cognitive impairment, followed at the outpatient pain management consult. Clinical history and detailed symptoms, intensity of pain, emotional state and alert state through the EVA, BIP, Euroq 5D and HADS tests and the OPRM1 gene polymorphisms were evaluated. The patients were assessed after 8 weeks and 3 months of follow-up.

190 patients, 67.2% women, mean age 57.7 ± 14.2 years old, basal EVA 6 ± 1.2 (4 minimum-9 maximum). The OPRM1 gene detected polymorphisms were: 60.3% AA allele frequency, 36.5% AG allele frequency, and 3.2% GG allele frequency. We observed (multivariate logistic regression) those patients with *G allele (AG and GG): (i) showed a lower intensity of their current pain (1/0.86), (ii) were treated fewer with Tapentadol, (iii) and had less need for opioid rotation. Although they had a lower incidence of adverse reactions, they showed a significant increased incidence of hallucinations ($P < 0.05$).

The variant G-allele of the human μ -opioid receptor gene (OPRM1) was related to the development of hallucinations in patients with cancer and non-cancer chronic pain.

C010 A STAT6-DEPENDENT MACROPHAGE PHENOTYPE PROMOTES MUCOSAL REPAIR IN MURINE IBD BY ACTIVATION OF WNT SIGNALING

Cosin Roger J., Ortiz-Masiá D., Macías-Ceja D.C., Salvador P., Calatayud S., Hernández C., Hinojosa J., Barrachina M.D.

Departamento Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad Valencia

M2 macrophages express Wnt ligands and play an essential role in mucosal healing, which constitutes a main goal in IBD-treatment. STAT6^{-/-} mice had an impaired M2 polarization and a delayed wound healing. We analysed the role of STAT6 in Wnt ligands expression and the effects of M2 macrophages in wound healing in a murine model of colitis.

Peritoneal macrophages from WT and STAT6^{-/-} mice were treated with LPS and IFN- γ (M1) or IL-4 (M2a) and the expression of Wnt ligands (qPCR) was analyzed. STAT6^{-/-} mice received TNBS (3.5 mg/20 g mice, intrarectally) or vehicle (EtOH 40%) and 2 days later were injected with M2a macrophages (2×10^6 million, i.p.)

obtained from WT (WT-M2a) or STAT6^{-/-} mice (STAT6-M2a). Four days after TNBS, mice were weighted and after sacrificing, the colon length, mucosal histology and mucosal expression of Wnt target genes were determined.

RNA expression of Wnt2b, Wnt7b and Wnt10a was significantly increased in WT-M2a (4.0 ± 1.1 , 2.8 ± 0.3 and 2.9 ± 0.5 , respectively) and not in STAT6-M2a (0.9 ± 0.2 , 0.9 ± 0.3 and 1.0 ± 0.1 respectively), compared with levels detected in non-polarized macrophages. The injection of WT-M2a vs. STAT6-M2a accelerated the recovery of body weight ($98.1 \pm 0.6\%$ vs. $92.9 \pm 1.1\%$, respectively), reduced mucosal damage (4.2 ± 0.9 vs. 6.6 ± 0.5) and diminished the expression of iNOS, TNF α and IL-1 β (0.7 ± 0.1 , 0.5 ± 0.1 and 0.6 ± 0.2 , vs. 1.0 ± 0.1 , 1.0 ± 0.1 and 1.1 ± 0.1 , respectively). WT-M2a, and not STAT6-M2a increased mucosal expression of nuclear β -catenin (1.6 ± 0.1) and mRNA expression of c-myc (1.6 ± 0.2) and Lgr5 (2.1 ± 0.4).

A STAT6-dependent induction of Wnt ligands by M2a macrophages activates mucosal Wnt signaling and accelerates wound healing in the TNBS induced colitis.

C015 MACROPHAGES DERIVED FROM HSPCs *IN VITRO* EXPOSED TO TLR AGONISTS SHOW A DIMINISHED ABILITY TO PRODUCE INFLAMMATORY CYTOKINES

Gonzalo Flor D.¹, Martínez Albiñana A.¹, Megías Vericat J.², Gil Herrero M.L.¹

¹Departamento de Microbiología y Ecología, Universitat de València;

²Departamento de Patología, Universitat de València

Toll-like receptor (TLR) agonists drive hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) to proliferate and differentiate along the myeloid lineage *in vitro*, and direct TLR-mediated stimulation of HSPCs also promotes macrophage differentiation *in vivo* during infection. However, although TLR-derived cells exhibit myeloid characteristics, it is not clear whether they are functionally equivalent to macrophages derived in the absence of TLR activation. To deal with this issue we have determined the ability of M-CSF-derived macrophages from HSPCs, differentiated either in the presence or absence of pure TLR agonist (Pam3CSK4, a TLR2 ligand, and LPS, a TLR4 ligand), to produce inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6). HSPCs were exposed transiently (24 h) or continuously (7 days) to TLR agonists to evaluate the possible TLR-induce reprogramming of HSPCs. Results showed that: (i) continuous exposure caused increased macrophage yield in response to LPS and particularly to Pam3CSK4, whereas following transient exposure this increase was only observed in response to Pam3CSK4, and (ii) differentiated macrophages displayed a reduced ability to produce inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) upon subsequent stimulation with both TLR ligands. This lower cytokine production was observed following both transient and continuous exposure to Pam3CSK4 or LPS. These results indicate that macrophage function can be modulated by TLR-signaling in the HSPCs from which they are derived, and that this signaling causes a reduced ability to produce inflammatory cytokines. Therefore, this observation may impact the clinical utility of targeting TLRs on HSPCs in order to boost myelopoiesis and/or attenuate inflammatory responses.

© 2015 The Authors

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology © 2015 Nordic Association for the Publication of BCPT (former Nordic Pharmacological Society).
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 117 (Suppl. 2), 1–47